



**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ” – ШТИП**

**ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**

**ВТОР ЦИКЛУС СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ СТУДИИ**

**Дипломиран стручен лаборант по медицинска лабораториска  
дијагностика специјализиран за хемиско биохемиска лабораторија**

**Боби Стојановски**

**Простата специфичен антиген  
во раната дијагностика  
кај карцином на простата**

**СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИ ТРУД**

**Штип, април 2012**

**Комисија за оценка и одбрана**

**Проф. Д-р. Никола Камчев – претседател;**

Факултет за медицински науки, Висока здравствена школа.

**Проф. Д-р. Биљана Ѓорѓеска – член;**

Факултет за медицински науки, Висока здравствена школа.

**Доц. Д-р. Татјана Рушковска – член;**

Факултет за медицински науки, Висока здравствена школа.

## **Простата специфичен антиген во раната дијагностика кај карцином на простата**

### **Краток извадок**

Карциномот на простатата во високоразвиените земји го зазема високото второ место по зачестеност на јавување кај мажи постари од 50 години. Во Европа како причина за смрт кај мажите, карциномот на простатата е на второ место веднаш по карциномот на белите дробови, додека во САД карциномот на простатата веќе избил на прво место. Се смета дека од 1.000 мажи на возраст од над 50 години, околу 136 ќе заболат од карцином до нивната 80-та година, а околу 27 од нив ќе умрат. Во Македонија годишно заболуваат околу 70 нови пациенти, а 90% од нив се откриени во доцната фаза кога целосното излекување е невозможно.

ПСА – Простата специфичен антиген е туморски обележувач погоден за скрининг на населението за појава на карцином на простата. ПСА заедно со мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација), а по можност и со трансректалниот преглед со ултразвук (TRUS - transrectal ultrasound) или трансабдоминална ехотомографија на простата, се одредува кај мажи над 50-годишна возраст што немаат никакви видливи симптоми за постоење карцином на простата. Меѓу концентрацијата на ПСА во крвта и стадиумот на туморот постои позитивна корелација.

Целта на оваа 12-месечна студија беше утврдување на вредноста на ПСА во раната дијагностика на карциномот на простата и во диференцијалната дијагностика на бенигна хиперплазија на простата кај пациенти со симптоми на долен уринарен тракт. Во студијата беа вклучени пациенти - мажи над 45-годишна возраст што ги исполнуваа критериумите за влез во студијата, по случаен избор. Како инклузиони критериуми се земено испитаници што се јавиле на прв преглед поради тегоби поврзани со долниот уринарен тракт и имале зголемен волумен на простата при трансабдоминален ехосонографски преглед ( $> 25$  ccм).

Испитуваната група се состоеше од 125 пациенти, и тоа: 7 пациенти < 50 години, 15 пациенти од 51 до 60 години, 47 пациенти од 61 до 70 години, 49 пациенти од 71 до 80 години и 7 пациенти > 81 година. Кај сите пациенти се одредувани: ПСА, ДРЕ и трансабдоминален ехосонографски преглед на простата.

Врз основа на добиените резултати од серумските вредности на ПСА и трансабдоминален ехосонографски преглед на простата, беше формиран индексот на густина на ПСА во 1 mL простатично ткиво, ПСА-дензитет, а кај 46 пациенти е направена биопсија на простата. Со анализа на податоците се утврдени три групи, и тоа: пациенти со карцином на простата 12, со бенигна хиперплазија на простата 108 и со простатит 5 пациенти.

**Клучни зборови:**

бенигна хиперплазија, ПСА-дензитет, туморски обележувач, возраст, биопсија

## **Prostate specific antigen in early diagnosis of prostate carcinoma**

### **Abstract**

The prostate carcinoma, in highly developed countries takes the high second place in the frequency of occurring in men who are older than fifty years. In Europe, as a cause of death of men, the prostate carcinoma takes the second place right after the lung carcinoma, while in USA it takes the first place. It is considered that 136 men from 1000 who are over fifty years old will have prostate carcinoma by the age of 80 and about 27 of them will die. In Macedonia there are about 70 new cases of prostate carcinoma each year, and 90% of them are discovered in the late phase when complete treatment is impossible.

PSA - Prostate specific antigen is a tumor marker suitable for screening the prostate carcinoma in population. PSA together with the manual rectal exam (DRE- digitorectal examination) and the transrectal exam with ultrasound (TRUS- transrectal ultrasound), or the transabdominal echotomography of the prostate, are diagnostic procedures for men who are in age over fifty, who don't have any visible symptoms for existence of prostate carcinoma. There is a positive correlation between the PSA in the blood and the tumor stadium.

The purpose of this 12 month study was to determine the PSA value in an early diagnostics of prostate carcinoma and in the differential diagnostics of the benign prostate hyperplasia in patients with symptoms that affect the lower part of the urinary system. In the study, male patients with age over 45 who fulfilled the criteria were included by random choice. Patients who came for the first exam because they had symptoms that affect the lower part of the urinary system and had increased prostate volume during transabdominal echosonography exam ( $> 25\text{ccm}$ ) were included in the study.

The study group consisted of 125 patients: 7 patients  $< 50$  years old, 15 patients between 51-60 years old, 47 patients between 61-70 years old, 49 patients between 71-80 years old and 7 patients  $> 81$  years old. PSA, DRE and transabdominal echosonography of the prostate were performed in every one of the patients.

Based on the results from the PSA serum values and the transabdominal echosonografy exam of the prostate, was formed PSA density index in 1 mL prostatic tissue (PSA density), and was preformed biopsy of the prostate in 46 patients. By analyzing the results were formed three groups of patients: patients with prostate carcinoma – 12, patients with benign prostate hyperplasia – 108, patients with prostatitis – 5.

**Key words:**

Benign hyperplasia, PSA density, tumor marker, age, biopsy

## СОДРЖИНА

<b>1. Вовед и преглед на литература.....</b>	<b>1</b>
1.1. Инциденција на карциномот на простата.....	1
1.2. Карцином на простата во Македонија.....	1
1.3. Морталитет.....	2
1.4. Етиологија.....	3
1.4.1. Возраст.....	3
1.4.2. Фамилијарна историја на болеста.....	4
1.4.3. Расни разлики кај карцином на простата.....	5
1.4.4. Исхраната и карциномот на простата .....	5
1.4.5. Високи вредности на тестостерон.....	5
1.5. Анатомија на простата.....	6
1.5.1. Патологија на простата.....	7
1.5.2. Природен тек на болеста.....	7
1.6. Простата специфичен антиген – ПСА.....	8
1.7. ПСА - тест .....	10
 <b>2.Цел на истражувањето.....</b>	 <b>11</b>
 <b>3. Материјал и методи на истражувачката работа.....</b>	 <b>12</b>
3.1. Критериуми.....	12
3.2. Методологија.....	12
3.2.1. IMMULITE – Технологија на ензимски амплифицирана хемилуминисценција.....	14
3.3. Мануелен ректален преглед.....	16
3.4. Трансабдоминална ехотографија на простата.....	17
3.5. ПСА-дензитет.....	18
3.6. Останати испитувања.....	18
3.7. Групирање на пациентите.....	18
3.8. Статистички методи.....	20

<b>4. Резултати.....</b>	<b>21</b>
4.1. Возраст на пациентите вклучени во студијата.....	21
4.2. Дијагноза на пациентите вклучени во студијата.....	21
4.3. Група со карцином на простата.....	22
4.3.1. Возраст на пациентите со карцином на простата.....	22
4.3.2. Вредност на ПСА кај пациентите со карцином на простата.....	23
4.3.3. Вредност на волуменот на простатата од трансабдоминалната ехотографија на простата кај пациентите со карцином на простата.....	24
4.3.4. Вредност на ПСА-дензитет кај пациентите со карцином на простата.....	24
4.4. Група со дијагноза бенигна хиперплазија на простатата.....	25
4.4.1. Возраст на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата.....	25
4.4.2. Вредност на ПСА кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата.....	26
4.4.3. Вредност на волуменот на простатата од трансабдоминална ехотографија на простата кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата.....	27
4.4.4. Вредност на ПСА-дензитетот кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата.....	28
4.4.5. Резултати од ДРЕ кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата.....	29
4.4.6. Број на биопсии кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата.....	29
4.4.7. Поделба на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата врз основа на вредноста на ПСА .....	30
4.4.7.1. Подгрупа на пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата и вредности на ПСА до 4,0 ng/mL.....	30
4.4.7.2. Подгрупа на пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата и вредности на ПСА од 4,0 – 10,0 ng/mL.....	31



4.4.7.3. Подгрупа на пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата и вредности на ПСА над 10,0 ng/mL.....	32
4.4.8. Поделба на групата пациенти со бенигна хиперплазија на простатата врз основа на направената биопсија.....	33
4.4.8.1. Пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија.....	33
4.4.8.1.1. <i>Возраст на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија</i>	33
4.4.8.1.2. <i>Вредност на ПСА кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија.....</i>	34
4.4.8.1.3. <i>Резултати од ДРЕ кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија.....</i>	35
4.4.8.1.4. <i>Вредност на ПСА-дензитетот кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија.....</i>	36
4.4.8.2. Пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија.....	37
4.4.8.2.1. <i>Возраст на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија.....</i>	37
4.4.8.2.2. <i>Вредност на ПСА кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија.....</i>	38
4.4.8.2.3. <i>Резултати од ДРЕ кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија.....</i>	39
4.4.8.2.4 <i>Вредност на ПСА-дензитетот кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија.....</i>	40

<b>5. Компаративна анализа на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата.....</b>	<b>42</b>
5.1. Компаративна анализа на возраста на пациенти со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата.....	42
5.2. Компаративна анализа на вредноста на ПСА на пациенти со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата.....	43
5.3. Компаративна анализа на вредноста на волуменот на простатата на пациенти со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата.....	44
5.4. Компаративна анализа на вредноста на ПСА-дензитет на пациенти со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата.....	46
5.5. Компаративна анализа на ДРЕ кај пациенти со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата.....	47
<b>6. Клиничка вредност на лабораториските испитувања.....</b>	<b>48</b>
6.1. Клиничка сензитивност и специфичност.....	48
6.2. Предиктивна вредност.....	49
6.3. Пресметка на специфичноста, сензитивноста и позитивната предиктивна вредност во нашата студија.....	50
<b>7. Дискусија.....</b>	<b>54</b>
<b>8. Заклучок.....</b>	<b>65</b>
<b>9. Користена литература.....</b>	<b>66</b>

## **1. Вовед и преглед на литература**

### **1.1. Инциденција на карциномот на простата**

Карциномот на простатата е на второ место по зачестеноста на јавување во високоразвиените земји кај мажи постари од 50 години. Карактеристично за карциномот на простата е и големата разлика на инциденцијата во однос на возраста во машката популација. До 40-годишна возраст, ова заболување е раритет, но се зголемува со возраста и рапидно расте по 65-годишна возраст. Инциденцијата на карциномот на простата е во силна корелација со возраста, така што се зголемува приближно еден процент за една година. Тоа значи дека маж на 50-годишна возраст има приближно 50% можност да има фокус на карцином на простата на аутопсија, а седумдесетгодишен маж 70% (American Cancer Society, 1996). Се смета дека од 1.000 мажи на возраст над 50 години, околу 136 ќе заболат од карцином до нивната 80-та година, а околу 27 од нив ќе умрат. Во Европа како причина за смрт кај мажите карциномот на простата е на второ место веднаш по карциномот на белите дробови, додека во САД карциномот на простата веќе избил на прво место. Во светски рамки годишно се регистрираат околу 400.000 нови случаи, од кои дури 170.000 завршуваат со смрт (Ацева-Андонова, 2008).

### **1.2. Карцином на простата во Македонија**

Годишно од болеста, која е на второ место по смртност кај мажите, во Македонија заболуваат околу 70 нови пациенти, а дури 90% од нив се откриваат во доцната фаза кога целосното излекување на болниот е невозможно. Оваа болест ги погодува мажите по 50-тата година. Во земјава дури две третини од болните што добиле карцином на простата се постари од 65 години. Бројот на болните кај нас од година во година сè повеќе се зголемува (Ацева-Андонова, 2008).

Причина за ваквата состојба се и неспецифичните симптоми што би го предупредиле мажот дека станува збор за некаква болест. Дотолку повеќе што на повеќето мажи и малкуте симптоми им се чинат како нормална појава.

Раната дијагноза и навремената терапија доведуваат до целосно излекување дури во 98% од случаите. Токму затоа се препорачува секој маж

над 50 години, без разлика дали има проблеми со мокрењето или не, да се јави на лекарски преглед барем еднаш или двапати во текот на годината.

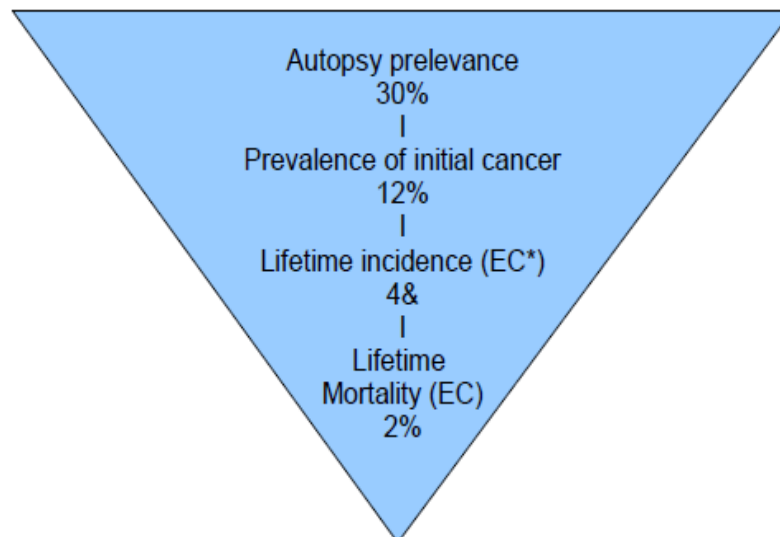
### 1.3. Морталитет

Додека пациент со карцином на колон или на белите дробови има голема можност да умре од примарна болест, за пациент со карцином на простата тоа не е случај. Во просек, пациент со карцином на простата ќе живее нормален живот и се очекува да умре од друга болест (Ристовски, 1999). Постојат две големи причини за оваа констатација. Како прво, голем број студии покажуваат висока инциденција на карциномот на простата во напредна возраст. Просечната возраст на пациент со дијагноза на карцином на простата е приближно седумдесет години. Се очекува дека седумдесетгодишен маж ќе живее уште приближно десет или петнаесет години (Boyle, 1995).

Втората основна причина е бавниот раст на карциномот на простата. Клинички локализиран карцином на простата ќе се удвои за две години. Во однос на карцином на града, карциномот на простата се развива петпати побавно (Stanford et al., 1995).

Поголем број од студиите укажуваат дека само еден процент од пациентите со карцином на простата, кој не е третиран, во период од пет години ќе умрат од него. Во студијата на *Ризикот од карцином на простатата* (Boyle, 1995), смртноста по десет години се зголемува на 14%. Реверзната анализа на истата студија укажува дека 99% од нетретираните пациенти со карциномот на простата просечно ќе живеат 5 години, а 86% - 10 години (Boyle, 1995; Stanford et al., 1995). Факт е дека само мал број пациенти со карцином на простата умираат од него, но во апсолутен износ, во исто време вкупната бројка на морталитет од карциномот на простата се зголемува. Овие две противречности се објаснуваат со клучната карактеристика на карциномот на простатата, односно неговата природа на „санта лед“ (Merill et al., 1996). Што е феноменот на „санта лед“? Санта лед е смрзната вода што плови во Северниот Атлантук. Најголем дел од целокупната маса се наоѓа под вода. Делот што се гледа, врвот на сантата, го претставува оној мал процент на пациенти со карцином на простата што ќе умрат од него. Во втората половина на осумдесеттите и во деведесеттите години епидемиологијата на карциномот на простата добил епитет на „епидемија“ на карциномот на простата или

„онколошка темпирана бомба“. Со самото тоа, рапидно се менува клиничката слика на карциномот на простата. „Превртената санта лед“ покажува голем резервоар на карцином на простатата детектиран на аутопсија (Gussenot et al., 1998).



Слика 1. „Превртената санта лед“

Picture 1. „Inverted iceberg“

#### 1.4. Етиологија

Карциномот на простата се јавува како последица на неконтролирано, забрзано множење (абнормална мултипликација) на клетките. Во 98% случаи тоа се клетки по потекло од жлездениот епител (аденокарцином), а само во 2% случаи тоа се клетки од мезенхимот (сарком) ([www.cancer.com.mk](http://www.cancer.com.mk)).

Причините за настанување на карциномот на простатата сè уште не се познати, но постојат одредени фактори, таканаречени фактори на ризик што ја зголемуваат можноста за негово појавување.

##### 1.4.1. Возраст

Возраста е главен ризик-фактор за настанување на карцином на простата. Болеста ретко се јавува кај мажи помлади од 45 години, но можноста за појава брзо се зголемува со текот на годините. Така, повеќето пациенти со карцином на простата се на возраст над 65 години.

Веројатност за добивање рак на простата

- за маж на возраст од 40 год. 1 на 1.000
- за маж на возраст од 50 год. 12 на 1.000
- за маж на возраст од 60 год. 45 на 1.000
- за маж на возраст од 70 год. 81 на 1.000

#### **1.4.2. Фамилијарна историја на болеста**

Фамилијарната историја е важен ризик-фактор за 50-годишен маж. Хередитарен и фамилијарен карцином не се синоними. Карциномот на простата се вика фамилијарен кога двајца браќа во одредена временска дистанца имаат карцином на простата. Хередитарен карцином на простата е генетски детерминиран, врзан со точно определен ген на првиот хромозом чие присуство дава голема можност за развој на карцином на простата. Тој ген добил термин HPC1 (hereditary prostate cancer), (Walsh & Partin, 1997). Идентификацијата на овој ген отвора перспективи за превенција, рана детекција и третман на ова заболување. Бидејќи хередитарниот карцином е врзан за раната возраст, се препорачува негово следење кај членови на семејства, кои во прв наследен ред имаат карцином на простата, веќе на 40-годишна возраст.

Доколку некој од машките членови на семејството боледува од карцином на простата, постои поголем ризик и неговите потомци да заболат од оваа болест. Ризикот е поголем доколку од оваа болест е заболел роднина од прв степен (татко или брат). Една статија тврди дека маж со двајца роднини од прв степен што имале карцином има петпати поголема шанса да добие карцином. Затоа на овие лица им се препорачува редовно да се проверуваат, почнувајќи од нивната 40-та година (Ацева-Андонова, 2008).

Околу 25% од сите мажи со карцином на простата ќе имаат фамилијарна историја, додека само 9% ќе имаат хередитарна форма на ова заболување. Фамилијарниот карцином на простата може да биде биолошки многу поагресивен отколку спорадичниот карцином (Ристовски, 1999).

#### **1.4.3. Расни разлики кај карцином на простата**

Постојат значајни разлики во инциденцијата на карциномот на простата меѓу одделни раси и тој фактор е познат отпорано. Карциномот на простата почесто се јавува кај црната раса отколку кај белата. Ова се објаснува со етничките разлики во исхраната и начинот на живеење, а е потврдена со студија во која биле вклучени 17.961 волонтер. Црните имаат поголема преваленција на карцином на простата од белците, и тоа поголема преваленција на клинички, но не и на патолошки напреднат карцином (Smith et al., 1996). Исто така, почесто се јавува кај белците Европејци отколку кај Кинезите и кај Јапонците (Азијатите).

#### **1.4.4. Исхраната и карциномот на простата**

Прекумерната телесна тежина и внесувањето голема количина масти од животинско потекло во исхраната, односно внесување есенцијални масни киселини го зголемуваат ризикот за карцином на простата. Витаминот Д може да биде еден од ризик-факторите (Ристовски, 1999).

Исто така, постои теорија што укажува дека мастите ја зголемуваат продукцијата на машки полов хормон, тестостерон, кој го потпомага настанувањето на простатични карциномски клетки. Лицата што вклучуваат повеќе овошје и зеленчук во својата исхрана, а помалку масна храна и црвено месо, имаат помал ризик да заболат (Ацева-Андонова, 2008).

#### **1.4.5. Високи вредности на тестостерон**

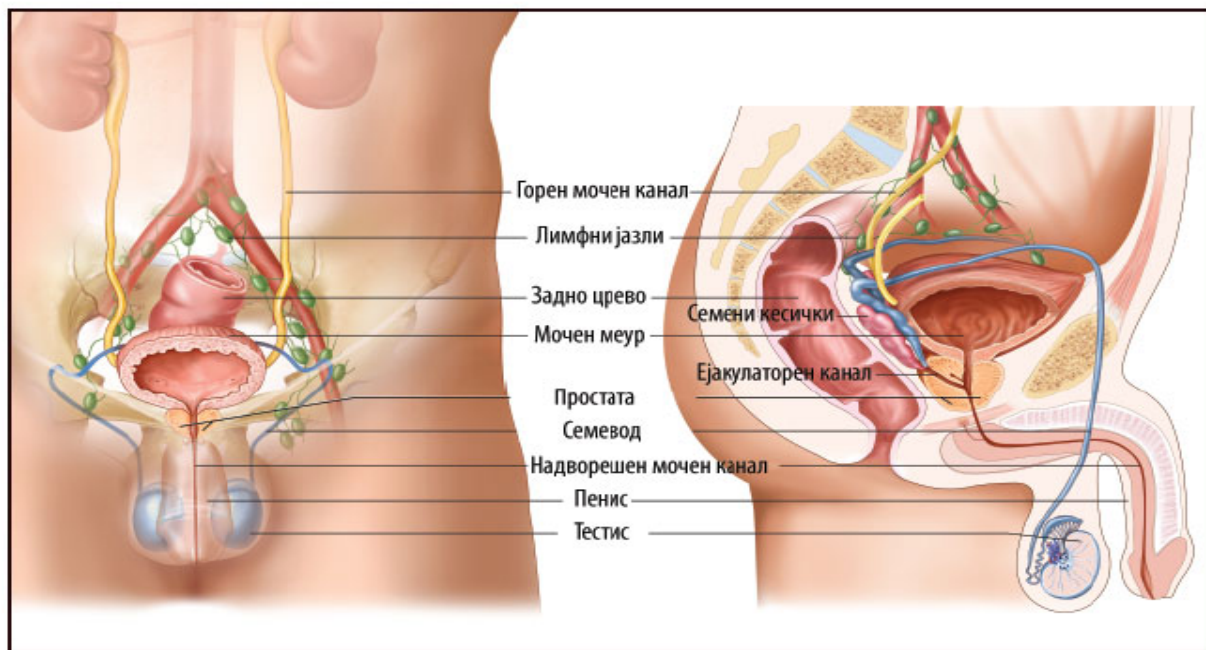
Со сигурност се знае дека постои зависност меѓу карциномот на простата и тестостеронот. Ова го потврдува фактот дека кастрираните мажи не заболуваат од карцином на простата. Тестостеронот го стимулира растот на нормалната простата, но исто така влијае и врз растот на карциномот на простата.

Лицата што имаат високи вредности на тестостерон во крвта, како и лица што се на терапија со тестостерон, имаат поголем ризик да заболат од карцином на простата од оние со помало ниво на тестостерон. Пониско ниво на тестостерон е во корелација со инциденцијата на болеста.

Сепак, многу лица што имаат некои од наведените фактори на ризик нема да заболат од карцином на простата. Од друга страна, пак, често заболуваат и лица што немаат ниту еден од овие фактори, освен возраста.

### 1.5. Анатомија на простата

Простатата е сексуална жлезда што ја имаат мажите. Кај возрасен маж таа нормално е голема како орев и тежи околу 20 грама. Големината ја задржува до почетокот на четириесеттите години кога започнува да расте поради размножување на станиците, кое се нарекува аденом, бенигна хиперплазија. Простатата е сместена под мочниот меур, на основата на машкиот полов орган и непосредно пред аналниот отвор. Се состои од мазни мускулни станици и жлездено епително ткиво, опкружено со густа фиброзна капсула.



Слика 2. Долен уринарен тракт

Picture 2. Lower urinary tract

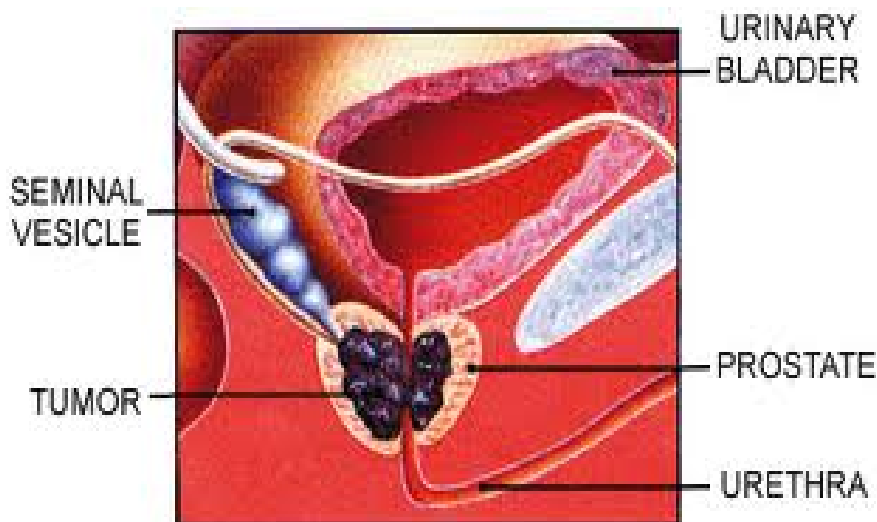
Жлезденото ткиво произведува млечна течност, семена плазма. Во неа се наоѓаат многу активни материи чија задача е да ги штитат сперматозоидите, да ги одржуваат во движење и да им овозможат преживување. Нејзината предна страна е во однос со пубичната симфиза, задната страна е во однос со



ректумот, врв што допира до перитонеумот и база на која лежи мочниот меур. Во средината простатата има тесен канал – простатична уретра. Мочниот канал што ја празни мочката од мочниот меур минува низ таа уретра кон врвот на penisот.

### 1.5.1. Патологија на простата

Аденокарциномот на простата е најчест карцином на простата и е силно осетлив на хормонална терапија. Типично се развива од ацинарни жлезди локализирани на задната периферна зона. Други типови малигни карциноми се јавуваат сами или заедно со аденокарциномот. Периуретралниот дуктален карцином има особини на карцином од преоден епител и жлездени елементи всадени во аденокарциномот и тој е нереспонзивен на хормонална терапија. Од останатите поретки карциноми се: карциносарком, сарком, ендометроид и малигнен лимфом. Стапката на присутност на овие карциноми се движи од 0,01% до 0,1% и тие се дијагностицираат многу ретко.



Слика 3. Карцином на простата

Picture 3. Prostate cancer

### 1.5.2. Природен тек на болеста

Постојат пет основни карактеристики на природниот тек на болеста:

- Тој е најчест карцином кај мажи од средината на осумдесеттите години, па наваму, но и покрај силно покачената инциденција, смртноста стагнира, што е контрадикторно. Основна причина за

оваа констатација е подобрената дијагностика преку трансректалниот преглед со ултразвук (TRUS - transrectal ultrasound), мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација) и одредувањето на вредноста на ПСА – простата специфичниот антиген.

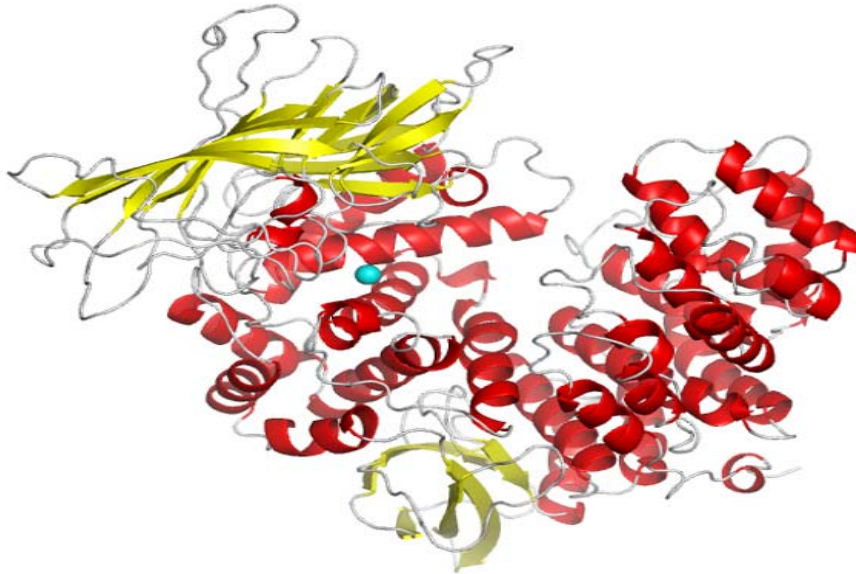
- Втора необична карактеристика е фактот дека најголем број болни со карцином на простата нема да умрат од тоа, туку од некоја друга болест, најчесто карцином на белите дробови, дебелото црево.
- Трета единствена особина на карциномот на простатата е сосема спротивна од претходната. Денес карциномот на простата е најчеста причина за смрт на мажи постари од 50 години. Објаснувањето на овој факт лежи во феноменот на „санта лед“, односно на големиот резервоар на карциноми на простата, и покрај тоа што само дел од нив ќе стигнат до крајниот стадиум. Со тоа се зголемува апсолутната бројка на смртност.
- Карциномот на простата иако е најчест, тој исклучително бавно расте. За карциномите важи правилото стапката на раст да е во корелација со големината на карциномот. Голем карцином доведува до смртен исход и обратно. Се смета дека карциномот на простата расте просечно петпати побавно од карциномот на града.
- Петта важна особина на природниот тек на болеста е дека карциномот на простатата е силно врзан со возраста, така што најголем број карциноми на простата се наоѓаат во популација кај која очекуваниот век е најкраток, кај најстарите мажи.

Од претходните факти се гледа дека природниот тек на болеста кај карциномот на простата е единствен во патологијата.

### **1.6. Простата специфичен антиген – ПСА**

ПСА – Простата специфичен антиген претставува едноверижен гликопротеин, составен од 240 аминокиселини, со молекулска маса од 33-34 kDa и активност на серинска протеаза. Претставува основна компонента на семиналната плазма. Се синтетизира како од епителните клетки сместени во должина на ацинусите, така и од епителот од каналчињата на простатата. Оттаму се секретира во каналчињата на простатата, каде што концентрацијата

му изнесува од 0,5 до 2,0 mg/mL. Неговата функција во семената течност е да ги лизира семените коагулуми поради што игра значајна улога во плодноста кај мажите. Концентрацијата на ПСА во семената течност е за околу милион пати поголема од онаа во крвта. Во семената течност ПСА претежно е во слободна форма. Бидејќи базалната мембрана што се наоѓа околу епителниот слој на клетките го спречува неговото продирање во крвта, ПСА е присутен во серумот во мали концентрации.



Слика 4. Просторен – тродимензионален модел на структура ПСА  
Picture 4. Physical – 3D PSA model structure

Но, при нарушување на микроструктурата на простатата (како, на пример, при постоење карцином на простатата, бенигна хиперплазија на простатата, акутен простатитис, биопсија, трауми на простатата, по сексуален однос и слично) доаѓа до продирање на ПСА во стромата, а оттаму во лимфните садови и во капиларите.

Присуството во цитоплазмата на епителните клетки и при бенигни и малигни промени на простатата го прави **ПСА само орган специфичен, но не и тумор специфичен показател.**

Полуживотот на ПСА во серумот изнесува 2,2-3,2 дена.

Главниот проблем при одредување на концентрацијата на ПСА во крвта е поради неговата способност да се врзе за противхемотрипсинот (PHT) во стабилни комплекси, при што доаѓа до комплетно губење на епитопите, како и

поради помалото врзување во стабилни комплекси и со A2 макроглобулинот (Спирски и сор., 1999).

Во циркулацијата доминира комплексот ПСА-PHT, на кој отпаѓаат 86% од целокупниот ПСА, додека само мал дел отпаѓа на комплексот ПСА-A2 макроглобулин и на слободниот ПСА. Концентрацијата на вкупниот серумски ПСА покажува дневна зависност и варира за околу 20%. Врзаната форма на ПСА е постабилна отколку слободната форма. Во крвта на пациентите без неопластични промени се среќава поголемо количество слободен ПСА, за разлика од оние со малигни промени, каде што доаѓа до зголемување на количеството врзан ПСА и намалување на количеството на слободниот ПСА.

### **1.7. ПСА-тест**

ПСА-тестот заедно со мануелниот ректален преглед се користи како тест за скрининг на карцином на простата. Овие тестови заедно можат да помогнат во откривањето на карциномот на простата кај мажи што немаат симптоми на оваа болест.

ПСА-тестот се користи и за следење на пациентите што имаат историја на карцином на простата. Кај нив, ако почне да се зголемува нивото на ПСА, тоа може да биде првиот знак за повторување на болеста. Таквиот биохемиски рецидив обично им претходи на клиничките знаци и симптоми на рецидив со месеци или години. Сепак, една покачена вредност од ПСА-тестот кај пациент со историја на карцином на проста не секогаш значи дека карциномот „се вратил“.

Важно е да се напомене дека пациент со карцином на простата што е на хормонска терапија може да има ниско ниво на ПСА. Имено, мажи што примаат хормонална терапија треба да почекаат неколку месеци за да направат контролен ПСА-тест.

## **2. Цел на истражувањето**

Студијата има цел:

1. Да се утврди дистрибуцијата на вредностите на ПСА кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата и верификуван карцином на простата во функција на рано откривање на карциномот на простата.
2. Да се направи процена на значењето на одредувањето на ПСА-дензитетот во диференцијалната дијагностика на хиперплазијата на простата.
3. Да се одредат специфичноста и сензибилноста на ПСА во комбинација со мануелниот ректален преглед и ПСА-дензитетот.
4. Да се направи процена на критериумите за испраќање на биопсија.

### 3. Материјал и методи на истражувачката работа

Оваа студија за простата специфичниот антиген во раната дијагностика кај карцином на простата е работена во Јавната здравствена установа Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ – Скопје, во период од дванаесет месеци (февруари 2010 – февруари 2011).

Во студијата се вклучени 125 пациенти што се јавиле на прв преглед во клиниката. Сите пациенти се жалеле на тегоби поврзани со долниот уринарен тракт и се прегледани од специјалист – уролог во специјалистичко-уролошка амбуланта и лекувани амбулантски или хоспитализирани на клиниката. Сите пациенти се на возраст над 45 години. За секој пациент е воден соодветен протокол и сите податоци се компјутерски зачувани и обработени.

#### 3.1 Критериуми:

**Инклузиони критериуми** – пациенти што имаат зголемен волумен на простата при трансабдоминален ехосонографски преглед.

**Ексклузиони критериуми** – пациенти со верифициран карцином на простата, пациенти под хронична терапија за бенигна хиперплазија на простата, пациенти со зголемени вредности на ПСА што не примале редовно терапија.

#### 3.2 Методологија

Во методологијата на истражувачката работа беше вклучен повеќестепен пристап. За почеток беше користен интернационалниот критериум за одредување „простатични тегоби“ (International Prostate Symptoms Score – I – PSS).

- често мочање, особено ноќе (nocturia)
- напнување при започнување на мочањето (hesitancy)
- мочање на секои 2 часа (frequency)
- подолготрајно мочање поради послаб млаз на мочта (weak stream)
- испрекинато мочање и капење на мочта по завршување на мочањето (intermytent)
- чувство на полн мочен меур по мочањето (incomplete emptying)
- потреба од итно мочање (urgency).

Тој беше надополнет и со:

- печење и болки при мочање
- болки во долниот дел од карличната регија
- крв во мочта
- болна ејакулација.

На секој пациент му беа извршени три основни иследувања, и тоа:

- трансабдоминална ехотомографија на простата
- мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација)
- определување на серумските вредности на ПСА

и врз основа на добиената вредност од мерењето на ПСА и одредениот волумен на простатата при трансабдоминална ехотомографија на простата, беше одреден и ПСА-дензитет.

Ехосонографската евалуација е работена во Echo – кабинет во Р.Е. РТГ дијагностика, при Јавната здравствена установа Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ – Скопје.

Мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација) беше изведен во специјалистичко-уролошка амбуланта при Јавната здравствена установа Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ – Скопје, од страна на специјалист – уролог.

Серумските вредности на ПСА се одредувани во Р.Е. Клиничка – биохемиска лабораторија при Јавната здравствена установа Универзитетска клиника по хируршки болести „Св. Наум Охридски“ – Скопје.

Анализите во лабораторијата се изведени на автоматски анализатор IMMULITE 1000 Chemiluminescent Tehnology, производ на Simens diagnostics.

Immulate – анализаторот ја претставува последната генерација анализатори за одредување на туморските обележувачи. Неговата технологија и целосно автоматизираниот начин на работа со детекција на многу ниски концентрации го прави еден од најдобрите имунолошки анализатори од последната генерација.



Слика 5. Автоматски анализатор IMMULITE 1000 Chemiluminescent Tehnology  
Picture 5. Automatic analyzer IMMULITE 1000 Chemiluminescent Tehnology

### **3.2.1. IMMULITE – Технологија на ензимски амплифицирана хемилуминисценција**

Суштината на уникатноста на Immulite е сопствената тест-единица, која е уникатна по автоматското перење. Тест-единицата содржи партикли (зрна), кои се тест-специфични и обложени со антитела и служи како основа за комплетно процесирање на примерокот.

Со центрифугирање на тест-единицата со висока брзина, ефикасно се исфрла течноста во соодветна интегрална комора. Самиот дизајн овозможува мултипли испирања за неколку секунди, со што се врши одлична сепарација на неврзаниот материјал за високосензитивните анализи. Со оваа уникатна техника на перење се избегнува можноста за неспецифични врзувања, што е од круцијално значење за изведба на еден тест.

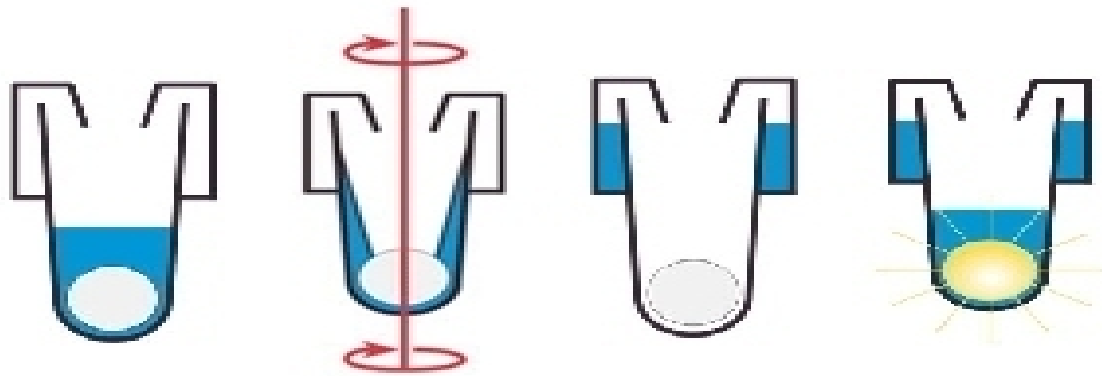


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

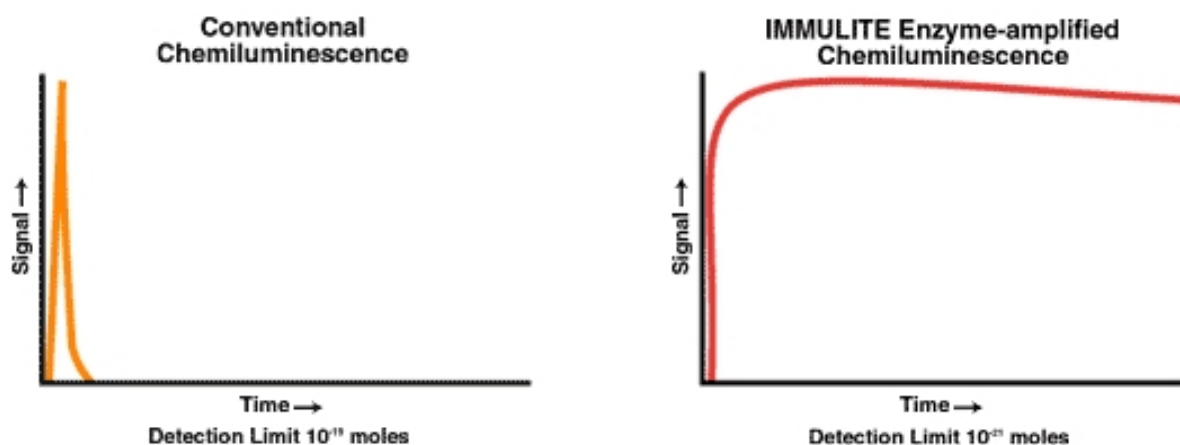


Слика 6. Принцип на работа

Picture 6. Principle of work

1. Реагенсот и примерокот автоматски се пипетираат во тест-единицата, која се инкубира со интермитентно мешање во самиот апарат на 37°C.
2. По инкубацијата, тест-единицата автоматски се центрифугира со голема брзина околу својата вертикална оска. Притоа, реакционата течност се исфрла нагоре и останува во соодветната комора.
3. Серија на неколку перења го отстранува неврзаниот материјал од самото зрно и внатрешноста на киветата.
4. Се додава хемилуминисцентен супстрат. Настанува ензимски - амплифицирана фотонска реакција и емисијата на светлина се чита од високосензитивен бројач.

За разлика од класичната луминисценција, Immulite користи уникатен ензимски хемилуминисцентен систем, кој врши детекција на многу ниски концентрации. Со секое имунолошко врзување во една Immulite реакција се емитираат илјадници фотони. Добиениот сигнал се мери повеќекратно, со цел добивање поточни мерења.

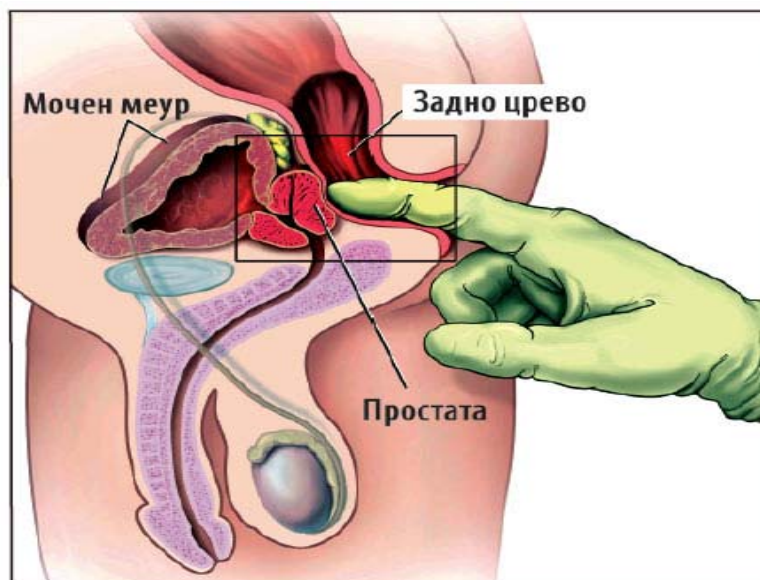


Слика 7. Лимит на детекција

Picture 7. Detection limit

### 3.3. Мануелен ректален преглед

Бидејќи аналниот отвор се наоѓа непосредно под простатата, а карциномот најчесто расте од таа страна од жлездата, со мануелниот ректален преглед може да се напипа простатата со внесување прст преку аналниот отвор.



Слика 8. Мануелен ректален преглед

Picture 8. Manual rectal examination

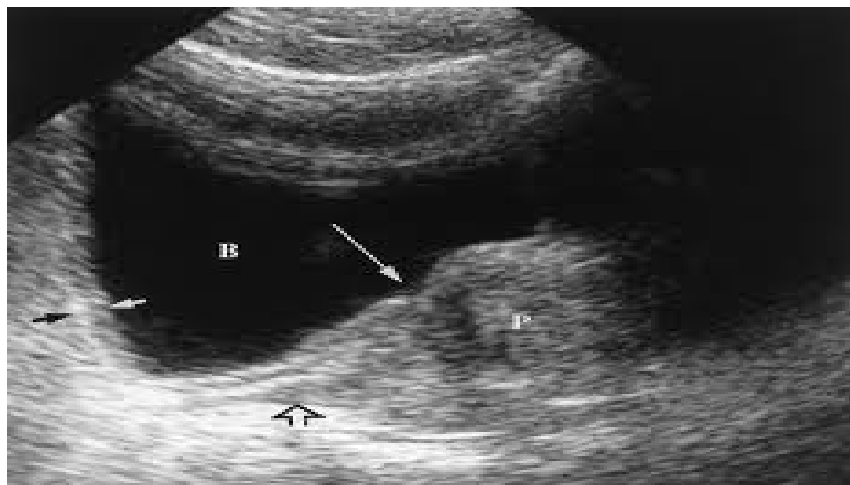
Мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација) е правен со стандардна постапка од страна на уролог – специјалист и за суспектен наод се сметаат:

- Асиметрија,
- Присуство на нодусот или
- Индурација на простата.

### **3.4. Трансабдоминална ехотомографија на простата**

Трансабдоминална ехотомографија на простата е извршена кај пациентите со ехосонографски апарат Simens Sonoline Vers Pro EDC со сонда од 3,5 MHz. На овој начин се одредуваат:

- Волуменот на простата
- Симетричноста
- Анатомијата на простатата и
- Ехогеноста на паренхимот.



Слика 9. Трансабдоминална ехотомографија на зголемена простата

Picture 9. Transabdomenal echo tomography of enlarged prostate

За нормални вредности на волуменот на простатата се земени вредности од 20 до 25 ccм (Wasserman, 2006).

### 3.5. ПСА-дензитет

Со определувањето на серумските вредности на ПСА и волуменот на простатата, формиран е индексот на густина на ПСА во 1 ccm простатично ткиво, ПСА-дензитет.

ПСА - дензитетот претставува однос меѓу вредноста на ПСА во ng/mL, одредена во серумот и волуменот на простатата во ccm, одреден со трансабдоминална ехотографија на простата, а се изразува во ng/mL/ccm. За нормални вредности се земени вредности до 0,15 ng/mL/ccm, а вредностите над таа граница се сметаат за патолошки. На пример, ако пациентот има вредност на ПСА-тестот од 6,0 ng/mL и волумен на простата од 40 ccm, вредноста на ПСА-дензитетот се пресметува на следниов начин:

$$\text{ПСА-дензитет} = 6,0 / 40 = 0,15 \text{ ng/mL/ccm}$$

Мерењето на ПСА-дензитетот се користи за релативен придонес на бенигна хиперплазија на простата во покачените нивоа на ПСА. **Вредност < од 0,10 ng/mL/ccm сугерира на бенигна хиперплазија на простата, а вредност > 0,15 ng/mL/ccm на карцином на простата.**

### 3.6. Останати испитувања

За зголемување на сензитивноста и специфичноста на ПСА во детекцијата на карциномот на простатата се зема предвид и зголемувањето на вредноста на ПСА во определен временски период во самите референтни граници. Зголемувањето на вредноста на ПСА за > 0,75 ng/mL за период од една година е високосуспектен за карцином на простатата.

Пациентите со вредности на ПСА од 4,0 ng/mL - 10 ng/mL и со сомневање за постоење инфекција на простатата – простатит се упатуваат на микробиолошко испитување на урината, односно уринокултура.

### 3.7. Групирање на пациентите

Сите 125 испитувани пациенти со примена на претходно утврдените критериуми се поделени во три основни групи:

- Пациенти со карцином на простата
- Пациенти со бенигна хиперплазија на простатата
- Пациенти со простатит.

Поради малиот број пациенти со простатит, тие не беа статистички обработувани.

Групата пациенти со бенигна хиперплазија на простата, која броеше 108 пациенти, врз основа на биопсијата е поделена во две подгрупи, и тоа:

- а) пациенти кај кои е направена биопсија и
- б) пациенти кај кои не е направена биопсија.

Правена е sextant биопсија по стандардна методологија на Hodge. Системски се правени шест биопсии во пределот на базата, средниот дел од лобусот и апексот на двата лобуса на простатата.

Хистопатолошката и цитолошката анализа се работени на Институтот за Онкологија – оддел за хистопатологија.

Во случај на позитивен наод, односно присуство на малигни клетки, направена е нивна градација по Gleason-класификација од 1-15. Таа е модифицирана во три групи, и тоа: добро, умерено и лошо диференциран карцином, поделен во следниве градиуси: Gr – 1, Gr – 2, Gr – 3. Кај пациенти со сомневање за постоење карцином на простата, кај кои е направена биопсија и е добиен негативен наод, по 3 месеци е препорачана повторна биопсија.

Доколку и по втората биопсија се добие негативен наод и е докажана бенигна хиперплазија на простата, пациентите се подложени на соодветна тераписка процедура за аденом на простата.

Конзервативниот третман опфаќа примена на лекови од групата на алфа 1 блокери (Vazoflex) и инхибитори на 5 – алфа редуктаза (Proscar) во период од најмалку 3 месеци. Во тој временски период на три и шест месеци е одредувана вредноста на ПСА, ДРЕ, и ЕХО на простата. Споредувани се резултатите од ПСА, волуменот на простатата, како и општите симптоми на подобрување. Доколку кај пациентите по периодот од шест месеци не доаѓа до подобрување, сугерирано им е оперативно лекување.

Хируршкиот пристап во третманот на карциномот на простата се користи за да се отстрани простатата – радикална простатектомија. Се применуваат два метода на радикална простатектомија, и тоа:

- отворен оперативен метод
- лапараскопски метод.

Од пациентите што се дел од оваа студија, кај кои беше верификуван карцином на простатата со биопсија, хируршки третман, односно радикална простатектомија (prostatectomia radicalis) беше извршена кај 3 пациенти.

### **3.8. Статистички методи**

Статистичката обработка на податоците опфаќа:

- дескриптивни статистички параметри – средна вредност и стандардна девијација и
- процентуална компаративна анализа
- сензитивност
- специфичност
- позитивна предиктивна вредност.

Пресметувањето е направено со компјутерска обработка на податоците и анализа во темплејти направени од авторот во Excel.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. ВОЗРАСТ НА ПАЦИЕНТИТЕ ВКЛУЧЕНИ ВО СТУДИЈАТА

Од вкупниот број пациенти вклучени во студијата - 125, со статистичка обработка на податоците, добиена е средната вредност на возраста на пациентите, која изнесува 68 години, а стандардната девијација изнесува 9 ( $68 \pm 9$  год.). Најмладиот пациент има 46 години, а најстариот е на возраст од 85 години.

Бројот и процентот на пациенти од различните возрасни групи е прикажан во табела број 1.

Табела 1. Возраст на пациентите вклучени во студијата

Table 1. Age of patients included in the study

Возраст (год.)	Број на пациенти	% од вкупниот број
$\leq 50$	7	5,6
51 - 60	15	12,0
61 - 70	47	37,6
71 - 80	49	39,2
$\geq 81$	7	5,6
<b>ВКУПНО</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

Врз основа на анализата на возраста на пациентите, се гледа дека најголем број од нив се во возрасната група од 71 до 80 години. Речиси исто толку пациенти брои и возрасната група од 61 до 70 години. Најмал е бројот на пациенти во групите до 51-годишна и над 80-годишна возраст.

### 4.2. ДИЈАГНОЗА НА ПАЦИЕНТИТЕ ВКЛУЧЕНИ ВО СТУДИЈАТА

Од испитуваните пациенти, со примена на претходно утврдените критериуми се формирани три групи:

- Пациенти со карцином на простата – 12 пациенти
- Пациенти со бенигна хиперплазија на простата – 108 пациенти
- Пациенти со простатит – 5 пациенти.

Поради малиот број пациенти со простатит, таа група нема да биде статистички обработена.

Табела 2. Дијагноза на пациентите вклучени во студијата

Table 2. Diagnosis of patients included in the study

Дијагноза	Број на пациенти	% од вкупниот број
Карцином на простата	12	9,6
Бенигна хиперплазија	108	86,4
Простатит	5	4,0
<b>Вкупно</b>	<b>125</b>	<b>100</b>

Изразено во проценти, од вкупниот број пациенти вклучени во студијата, со конечна дијагноза на бенигна хиперплазија на простата се 86,4%, со карцином на простата се 9,6% и со простатит – 4,0%.

#### 4.3. ГРУПА СО КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА

Групата со карцином на простата ја сочинуваат 12 пациенти.

Кај сите пациенти од оваа група е направен мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација) и кај сите е суспектен, додека биопсија е направена кај 11 од 12 пациенти и кај сите го потврдила присуството на карциномот на простатата.

##### 4.3.1. Возраст на пациентите со карцином на простата

Средната вредност на возраста на пациентите со карцином на простата изнесува 68 години, а стандардната девијација изнесува 11 ( $68 \pm 11$  год.).

Табела 3. Возраст на пациентите со карцином на простата

Table 3. Age of patients with prostate carcinoma

Возраст (год.)	Број на пациенти	% од вкупниот број
$\leq 50$	1	8,3
51 - 60	1	8,3
61 - 70	4	33,3
71 - 80	5	41,7
$\geq 81$	1	8,3
<b>ВКУПНО</b>	<b>12</b>	<b>100</b>



Во групата пациенти со карцином на простата најмладиот пациент ѝ припаѓа на возрасната група под 51 година, а најстариот е на возраст над 80 години. Најголемиот број случаи на карцином на простата во нашето истражување се забележани во возрасната група од 71 до 80 години, и тоа 41,7% од потврдените случаи.

Интересен е податокот што најмладиот пациент со верификуван позитивен наод за карцином на простата има само 46 години и што тој воедно е и најмладиот пациент вклучен во оваа студија.

#### 4.3.2. Вредност на ПСА кај пациентите со карцином на простата

Вредноста на ПСА кај пациентите со карцином на простата се движи во интервал од 13,6 ng/mL до над 150,0 ng/mL, колку што изнесува линеарноста на методата, со средна вредност од 76,6 ng/mL и стандардна девијација од 52,0 (76,6 ± 52,0 ng/mL).

Табеларниот приказ на овие резултати е даден во табела број 4.

Табела 4. Вредност на ПСА кај пациентите со карцином на простата

Table 4. Value of PSA in patients with prostate carcinoma

Вредност на ПСА (ng/mL)	Број на пациенти	% од вкупниот број
до 4,0	0	0
4,1 – 10,0	0	0
10,1 – 30,0	4	33,3
30,1 – 70,0	2	16,7
70,1 – 100,0	1	8,3
≥ 101	5	41,7
<b>ВКУПНО:</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

Интересно е да се забележи дека во оваа група нема резултат во рамките на референтните вредности за ПСА, до 4,0 ng/mL, ниту, пак, во т.н. сива зона од 4,0 до 10,0 ng/mL, односно сите резултати се изразито високи. Кај 5 пациенти, односно кај 41,7%, вредноста на ПСА е повисока од 100,0 ng/mL,

додека во групата од 10,0 ng/mL до 30,0 ng/mL има 4 пациенти или 33,3% од вкупниот број на пациенти со карцином на простата.

#### **4.3.3. Вредност на волуменот на простатата од трансабдоминалната ехотографија на простата кај пациентите со карцином на простата**

Со трансабдоминален ехосонографски преглед се одредени вредностите за волуменот на простатата. Кај групата пациенти со карцином на простата средната вредност на волуменот на простата изнесува 102 ccm, со стандардна девијација од 53 ( $102 \pm 53$  ccm).

Овие резултати табеларно се прикажани во табела број 5.

Табела 5. Волумен на простата кај пациентите со карцином на простата

Table 5. Volume of prostate in patients with prostate carcinoma

<b>Волумен на простата (ccm)</b>	<b>Број на пациенти</b>	<b>% од вкупниот број</b>
до 25	0	0
26 - 50	1	8,3
51 - 75	3	25,0
76 - 100	5	41,7
$\geq 101$	3	25,0
<b>Вкупно</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

Од табеларниот приказ на резултатите се гледа дека најголем број пациенти има во групата со волумен на простатата од 76 до 100 ccm, или 41,7% од пациентите со карцином на простата, а само еден пациент има во групата со волумен на простата од 26 до 50 ccm, што претставува 8,3% од пациентите со карцином на простата.

Пациенти со волумен на простата под 25 ccm воопшто не беа вклучени во студијата.

#### **4.3.4. Вредност на ПСА-дензитет кај пациентите со карцином на простата**

Статистичката обработка на податоците покажа дека просечната вредност на ПСА-дензитетот кај групата пациенти со карцином на простата е

0,79 ng/mL/ccm, а стандардната девијација изнесува 0,51 (0,79 ± 0,51 ng/mL/ccm).

Најниската измерена вредност за ПСА-дензитет во рамките на оваа група пациенти изнесува 0,22 ng/mL/ccm, а највисоката е 1,55 ng/mL/ccm.

Табела 6. ПСА-дензитет кај пациентите со карцином на простата

Table 6. PSA density in patients with prostate carcinoma

ПСА-дензитет (ng/mL/ccm)	Број на пациенти	% од вкупниот број
до 0,10	0	0
0,11 – 0,15	0	0
0,16 – 0,30	2	16,7
0,31 – 0,45	3	25,0
≥ 0,46	7	58,3
<b>Вкупно</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

Од резултатите прикажани во табела број 5, се гледа дека најголем број пациенти со карцином на простата, дури 58,3%, имаат висока вредност на ПСА-дензитетот, над 0,45 ng/mL/ccm, а кај ниту еден од нив не е измерена вредност до 0,15 ng/mL/ccm.

#### 4.4. ГРУПА СО ДИЈАГНОЗА БЕНИГНА ХИПЕРПЛАЗИЈА НА ПРОСТАТА

Групата со бенигна хиперплазија на простата претставува најголема група во оваа студија и ја сочинуваат 108 пациенти.

##### 4.4.1. Возраст на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата

Во однос на возраста, средната вредност кај оваа група пациенти изнесува 69 години, а стандардната девијација е 9 (69 ± 9 год.).

Бројот на пациенти во различните возрасни групи во рамките на групата пациенти со бенигна хиперплазија на простата е прикажан во табела број 7.

Табела 7. Возраст кај пациентите со бенигна хиперплазија на простата

Table 7. Age of patients with benign prostate hyperplasia

Возраст (год.)	Број на пациенти	% од вкупниот број
≤ 50	5	4,6
51 - 60	12	11,1
61 - 70	43	39,8
71 - 80	42	38,9
≥ 81	6	5,6
<b>ВКУПНО</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

Со анализа на податоците за возраста на пациентите со бенигна хиперплазија на простатата се забележува најголема фреквенција во групата од 61 до 70 години, со 39,8%, а речиси исто толку пациенти има и во групата на возраст од 71 до 80 години. Најмал е бројот на пациенти во групата со возраст под 51 година и на таа група отпаѓа помалку од 5% од пациентите со бенигна хиперплазија на простата.

#### 4.4.2. Вредност на ПСА кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата

Во групата пациенти со бенигна хиперплазија на простата вредноста на ПСА-маркерот се движи во граници од 0,79 до 46,9 ng/mL, каде што средната вредност изнесува 9,7 ng/mL, а стандардната девијација е 8,0 ng/mL ( $9,7 \pm 8,0$  ng/mL).

Табела 8. ПСА кај пациентите со бенигна хиперплазија на простата

Table 8. PSA in patients with benign prostate hyperplasia

Вредност на ПСА (ng/mL)	Број на пациенти	% од вкупниот број
до 4,0	20	18,5
4,1 – 10,0	51	47,2
10,1 – 30,0	34	31,5
30,1 – 70,0	3	2,8
70,1 – 100,0	0	0
≥ 101	0	0
<b>ВКУПНО:</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

Од податоците прикажани во табела број 8 се гледа дека најголемиот број пациенти со бенигна хиперплазија на простата се наоѓаат во сивата зона на вредности за ПСА (од 4,1 – 10,0 ng/mL), и тоа 51 на број, што претставува 47,2% од целата група.

Во оваа група пациенти со бенигна хиперплазија на простата, со вредности над 70,1 ng/mL на ПСА немаше ниту еден пациент, додека со вредности на ПСА до 4 ng/mL, вкупниот број е 20, или 18,5% од испитуваната група.

#### **4.4.3. Вредност на волуменот на простатата од трансабдоминална ехотографија на простата кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата**

Волуменот на простатата кај пациентите со бенигна хиперплазија на простата, одреден преку ехосонографски преглед и статистички обработен, ја даде средната вредност од 59 ccm и стандардна девијација од 28 ( $59 \pm 28$  ccm).

Фреквенцијата на вредностите за волуменот на простатата кај пациентите со бенигна хиперплазија на простатата е прикажана во табела број 9.

Табела 9. Волумен на простата кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата

Table 9. Prostate volume in patients with benign prostate hyperplasia

<b>Волумен на простата (ccm)</b>	<b>Број на пациенти</b>	<b>% од вкупниот број</b>
до 25	0	0
26 - 50	52	48,1
51 - 75	33	30,6
76 - 100	13	12,0
> 101	10	9,3
<b>Вкупно</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

Во групата пациенти со бенигна хиперплазија на простата најголем број од нив, или вкупно 52, имаат вредност на волумен на простатата од 26 до 50 ccm, или 48,1% од целата испитувана група.

Најмала е бројноста во групата со волумен на простата > 101 ccm, која изнесува 10 пациенти, или изразено во проценти, 9,3%.

Пациенти со волумен на простата под 25 ccm воопшто не беа вклучени во студијата.

#### **4.4.4. Вредност на ПСА-дензитетот кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата**

Просечната вредност на ПСА-дензитетот кај пациентите од групата со бенигна хиперплазија на простата изнесува 0,18 ng/mL/ccm, а стандардната девијација е 0,16 (0,18 ± 0,16 ng/mL/ccm).

Дистрибуцијата на резултатите за ПСА-дензитетот кај пациентите со бенигна хиперплазија на простата е прикажана во табела број 10.

Табела 10. ПСА-дензитет кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата  
Table 10. PSA density in patients with benign prostate hyperplasia

<b>ПСА-дензитет (ng/mL/ccm)</b>	<b>Број на пациенти</b>	<b>% од вкупниот број</b>
0 – 0,10	47	43,5
0,11 – 0,15	19	17,6
0,16 – 0,30	24	22,2
0,31 – 0,45	12	11,1
≥ 0,46	6	5,6
<b>Вкупно</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

Од табеларниот приказ на резултатите на ПСА-дензитет, во групата пациенти со бенигна хиперплазија на простата се гледа дека најголем број пациенти се со вредности од 0 до 0,10 ng/mL/ccm, или вкупно 47 пациенти, што претставува 43,5% од целата група. Најмал е бројот на пациенти со вредност на ПСА-дензитет во групата со вредности поголеми од 0,46 ng/mL/ccm, или изразено во број, 6, што, пак, претставува 5,6% од испитуваната група.

#### 4.4.5. Резултати од ДРЕ кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата

Мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација) кај бенигна хиперплазија на простата е направен кај сите пациенти и се добиени следниве резултати: со нормален наод се 37 пациенти, додека со суспектен наод се 71 пациент.

Табела 11. Резултати од ДРЕ кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата

Table 11. DRE results in patients with benign prostate hyperplasia

ДРЕ	Број на пациенти	% од вкупниот број
нормални	37	34,3
суспектни	71	65,7
<b>ВКУПНО</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

Изразено во проценти, најголем процент од испитаниците со бенигна хиперплазија на простата, односно 65,7% од целата група биле со суспектен наод, а 34,3% биле со нормален наод на ДРЕ.

#### 4.4.6. Број на биопсии кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата

Во оваа група пациенти со бенигна хиперплазија на простата, биопсија е направена кај вкупно 35 пациенти, додека кај останатиот број пациенти, вкупно 73, не е направена.

Табела 12. Број и процент на биопсии кај пациенти со дијагноза бенигна хипертрофија на простата

Table 12. Number and percentage of biopsies in patients with diagnosis of benign prostate hyperplasia

Биопсија	Број на пациенти	% од вкупниот број
со биопсија	35	32,4
без биопсија	73	67,6
<b>ВКУПНО</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

Изразено во проценти, кај 32,4% од пациентите со бенигна хиперплазија на простата е направена биопсија, додека кај останатите 67,6% од пациентите не е направена биопсија.

#### **4.4.7. Поделба на пациентите со дијагноза бенигна**

##### **хиперплазија на простата врз основа на вредноста на ПСА**

Врз основа на резултатите од мерењата на вредноста на ПСА-маркерот, пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата се групирани во три подгрупи, и тоа:

- Пациенти со вредности на ПСА до 4,0 ng/mL,
- Пациенти со вредности на ПСА од 4,0 до 10,0 ng/mL и
- Пациенти со вредности на ПСА над 10,0 ng/mL.

Табела 13. Поделба на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата врз основа на вредноста на ПСА

Table 13. Classification of patients diagnosed with benign prostate hypertrophy according to PSA value

ПСА (ng/mL)	Волумен на простата (ccm)		ПСА-дензитет (ng/mL/ccm)		ДРЕ наод		Број на биопсии
	средна вредност	стандардна девијација	средна вредност	стандардна девијација	+/-	-	
до 4	43	14	0,05	0,03	8	12	1
4-10	62	26	0,14	0,10	33	18	16
над 10	64	32	0,31	0,17	30	7	18

##### **4.4.7.1. Подгрупа на пациенти со дијагноза бенигна**

##### **хиперплазија на простата и вредности на ПСА до 4,0 ng/mL**

Оваа подгрупа ја сочинуваат 20 пациенти, или 18,5% од вкупниот број пациенти со бенигна хиперплазија на простата. Средната вредност на ПСА кај нив изнесува 2,34 ng/mL, а стандардната девијација 1,06 (2,34 ± 1,06 ng/mL).



Средната вредност на волуменот на простатата кај оваа група пациенти изнесува 43 ccm а стандардната девијација 14 ( $43 \pm 14$  ccm).

Средна вредност на ПСА-дензитетот е 0,05 ng/mL/ccm, а стандардната девијација е 0,03 ( $0,05 \pm 0,03$  ng/mL/ccm).

Бројот на пациенти со ПСА-дензитет од 0,11 до 0,15 ng/mL/ccm е двајца пациенти што претставува 10,0% од оваа подгрупа, а ниту еден пациент од оваа подгрупа нема вредност на ПСА-дензитет над 0,15 ng/mL/ccm.

ДРЕ (дигиторектална егзаминација) е направена кај сите пациенти од оваа подгрупа, при што кај 8 од нив, или 40,0%, наодот е суспектен, а нормален е кај 12 пациенти, или 60,0%.

Во оваа подгрупа е извршена само една биопсија што претставува 5,0% од бројот на пациенти (табела број 13).

#### **4.4.7.2. Подгрупа на пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата и вредности на ПСА од 4,0 – 10,0 ng/mL**

Оваа подгрупа ја сочинуваат 51 пациент, или 47,2% од вкупниот број пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата, со што воедно е и најголемата подгрупа каде што средната вредност на волуменот на простатата изнесува 62 ccm, а стандардната девијација 26 ( $62 \pm 26$  ccm).

Средната вредност на ПСА-дензитетот изнесува 0,14 ng/mL/ccm, а стандардната девијација 0,10 ( $0,14 \pm 0,10$  ng/mL/ccm).

Во оваа подгрупа се направени вкупно 16 биопсии, односно кај 31,4% од пациентите.

ДРЕ (дигиторектална егзаминација) е направена кај сите пациенти и таа била суспектна кај 33 пациенти, или 64,7%, а со нормален наод кај 18 пациенти, или 35,3% (табела број 13).

Пациентите со вредност на ПСА-дензитет до 0,10 ng/mL/ccm во оваа подгрупа се 25 на број, а кај 7 од нив, односно 28,0%, е направена биопсија.

Пациенти со вредност на ПСА-дензитет од 0,11 до 0,15 ng/mL/ccm има 15 на број, а биопсија е направена кај 4 од нив, или 26,7%.

Пациенти со вредност на ПСА-дензитет над 0,15 ng/mL/ccm во оваа подгрупа има вкупно 11, а биопсија е направена кај 5 од нив, изразено во проценти, 45,5%.

#### **4.4.7.3. Подгрупа на пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата и вредности на ПСА над 10,0 ng/mL**

Подгрупата пациенти со бенигна хиперплазија на простатата и вредности на ПСА над 10,0 ng/mL ја сочинуваат 37 пациенти, кои имаат средна вредност на волумен на простатата од 64 ccm и стандардна девијација 32 ( $64 \pm 32$  ccm).

Средната вредност на ПСА-дензитет во оваа под група изнесува 0,31 ng/mL/ccm, а стандардната девијација е 17 ( $0,31 \pm 0,17$  ng/mL/ccm).

ДРЕ (дигиторектална егзаминација) е суспектна кај 30 пациенти, што сочинуваат 81% од подгрупата, додека нормален ДРЕ наод има кај 7 пациенти, или 19%.

Очекувано, бројот на биопсии е најголем во оваа подгрупа и тој изнесува 18, или 48,6% од оваа подгрупа (табела број 13).

Пациентите со вредност на ПСА-дензитет до 0,10 ng/mL/ccm во оваа подгрупа се само 4 на број, или 10,8% од подгрупата, а кај двајца од нив е направена биопсија, или 50,0%.

Пациенти со вредност на ПСА-дензитет од 0,11 до 0,15 ng/mL/ccm има 2 на број, односно 5,4% од подгрупата, а биопсија е направена кај еден од нив, или 50,0%.

Бројот на пациенти со вредност на ПСА-дензитет над 0,16 ng/mL/ccm изнесува 31, или 83,8% од подгрупата, а биопсија е направена кај 15 од нив, или изразено во проценти, 48,4%.

Како една од причините зошто не е направена биопсијата кај сите пациенти е возраста на пациентите, нивната недоволна информираност, дополнителните трошоци поврзани со самата постапка и престојување во болничките установи и, секако, тука треба да се додаде и влијанието на семејството на пациентот.

#### **4.4.8. Поделба на групата пациенти со бенигна хиперплазија на простатата врз основа на направената биопсија**

За потврда на конечната дијагноза, најрелевантен е наодот од биопсија, токму затоа и најголемата група во оваа студија, групата пациенти со бенигна хиперплазија на простата ќе биде дополнително обработена врз основа на направената или ненаправената биопсија.

Групата пациенти со бенигна хиперплазија на простатата врз основа на биопсијата е поделена во две подгрупи, и тоа:

- а) пациенти кај кои е направена биопсија и
- б) пациенти кај кои не е направена биопсија

За секоја под група одделно ќе се анализираат:

- возраста
- вредноста на ПСА
- ДРЕ-наодите
- ПСА-дензитетот.

##### **4.4.8.1. Пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија**

Подгрупата пациенти на кои им е направена биопсија брои 35 пациенти, што претставува 32,4% од групата пациенти со бенигна хиперплазија на простатата.

##### **4.4.8.1.1. Возраст на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија**

Во однос на возраста на оваа подгрупа, средната вредност изнесува 66 години, а стандардната девијација 7 ( $66 \pm 7$  години). Најмладиот пациент е на возраст од 48 години, а највозрасниот е на 79-годишна возраст.

Табела 14. Возраст на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата потврдена со биопсија

Table 14. Age of patients with benign prostate hyperplasia confirmed with biopsy

Возраст (год.)	Број на пациенти	% од вкупниот број
≤ 50	1	2,9
51 - 60	5	14,3
61 - 70	22	62,9
71 - 80	7	20,0
≥ 81	0	0,0
<b>ВКУПНО</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Со анализа на податоците за возраста на пациентите со бенигна хиперплазија на простатата кај кои е направена биопсија се забележува најголема фреквенција во групата од 61 до 70 години, со 62,9%. Најмал е бројот на пациенти во групата со возраст под 50 години и изнесува само 1, односно 2,9% од пациентите во оваа под група, додека во групата над 81 година нема ниту еден пациент.

#### **4.4.8.1.2. Вредност на ПСА кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија**

Во подгрупата на пациенти со бенигна хиперплазија на простата кај кои е направена биопсија, средната вредност на ПСА изнесува 14,1 ng/mL, а стандардната девијација е 10,9 ng/mL (14,1 ± 10,9 ng/mL). Најниската измерена вредност на ПСА во оваа подгрупа е 1,3 ng/mL додека највисоката изнесува 46,9 ng/mL.

Табела 15. Вредности на ПСА кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата потврдена со биопсија

Table 15. Value of PSA in patients with benign prostate hyperplasia confirmed with biopsy

Вредност на ПСА (ng/mL)	Број на пациенти	% од вкупниот број
до 4,0	1	2,9
4,1 – 10,0	16	45,7
10,1 – 30,0	15	42,9
30,1 – 70,0	3	8,6
70,1 – 100,0	0	0,0
≥ 100,1	0	0,0
<b>ВКУПНО:</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Од податоците прикажани во табела број 15 се гледа дека најголемиот број пациенти од оваа подгрупа се наоѓаат во сивата зона на вредности за ПСА (од 4,1 до 10,0 ng/mL), и тоа 16 на број, што претставува 45,7% од целата подгрупа. Во оваа подгрупа на пациенти со вредности на ПСА над 70 ng/mL и над 100 ng/mL немаше ниту еден пациент, додека **со вредности на ПСА до 4 ng/mL има само еден пациент, што претставува 2,9% од испитуваната подгрупа.**

#### **4.4.8.1.3. Резултати од ДРЕ кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија**

Мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација) кај подгрупата со бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија е направен кај сите пациенти и се добиени следниве резултати: со нормален наод биле само 3, а со суспектен наод 32 пациенти.

Табела 16. Резултати од ДРЕ кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата потврдена со биопсија

Table 16. DRE results in patients with benign prostate hyperplasia confirmed with biopsy

ДРЕ	Број на пациенти	% од вкупниот број
нормални	3	8,6
суспектни	32	91,4
<b>ВКУПНО</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Според добиените резултати и изразени во проценти, најголем процент од пациентите во оваа подгрупа на бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија се со суспектен ДРЕ-наод, односно 91,4%, а со **нормален ДРЕ наод само 8,6%**.

#### **4.4.8.1.4. Вредност на ПСА-дензитетот кај пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија**

Средната вредност на ПСА-дензитетот кај пациентите од подгрупата со бенигна хиперплазија на простата кај кои е направена биопсија изнесува 0,25 ng/mL/ccm, а стандардната девијација е 0,20 ( $0,25 \pm 0,20$  ng/mL/ccm). Во оваа подгрупа најмалата добиена вредност на ПСА-дензитет изнесува 0,03 ng/mL/ccm, додека највисоката 0,89 ng/mL/ccm.

Дистрибуцијата на резултатите за ПСА-дензитетот кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија е прикажана во табела број 17.

Табела 17. Вредност на ПСА-дензитетот кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата потврдена со биопсија

Table 17. PSA density in patients with benign prostate hyperplasia confirmed with biopsy

ПСА-дензитет (ng/mL/ccm)	Број на пациенти	% од вкупниот број
до 0,10	10	28,6
0,11 – 0,15	5	14,3
0,16 – 0,30	9	25,7
0,31 – 0,45	6	17,1
≥ 0,46	5	14,3
<b>Вкупно</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

Од приказот на резултатите за ПСА-дензитет во подгрупата на пациенти со бенигна хиперплазија на простата со направена биопсија се гледа дека најголем број пациенти се со вредности до 0,10 ng/mL/ccm, или вкупно 10 од нив, што претставува 28,6% од подгрупата.

**Доколку се обединат сите пациенти со вредност на ПСА-дензитет до 0,15 ng/mL/ccm, тогаш тие ќе претставуваат 42,9% од пациентите во оваа подгрупа.**

#### **4.4.8.2. Пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија**

Подгрупата на пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата кај кои не е направена биопсија брои 73 пациенти, што претставува 67,6% од групата пациенти со бенигна хиперплазија на простата.

##### **4.4.8.2.1. Возраст на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија**

Во однос на возраста на оваа подгрупа, средната вредност изнесува 70 години, а стандардната девијација 9 ( $70 \pm 9$  години). Најмладиот пациент во

испитуваната група е на возраст од 48 години, а највозрасниот на 85-годишна возраст.

Табела 18. Возраст на пациентите со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија

Table 18. Age of patients with benign prostate hyperplasia unconfirmed by biopsy

Возраст (год.)	Број на пациенти	% од вкупниот број
≤ 50	4	5,5
51 - 60	7	9,6
61 - 70	21	28,8
71 - 80	35	47,9
≥ 81	6	8,2
<b>ВКУПНО</b>	<b>73</b>	<b>100</b>

Од податоците прикажани во табела број 18 се гледа дека најголемиот број пациенти од оваа подгрупа се на возраст од 71 до 80 години, вкупно 35 и претставуваат 47,9%, додека очекувано најмал е бројот на пациенти под 50 години, 4 на број, што, пак, претставува 5,5% од оваа подгрупа.

#### **4.4.8.2.2. Вредност на ПСА кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија**

Во подгрупата пациенти со бенигна хиперплазија на простата кај кои не е направена биопсија средната вредност на ПСА изнесува 7,5 ng/mL, а стандардната девијација е 5,0 ng/mL ( $7,5 \pm 5,0$  ng/mL). Најниската измерена вредност на ПСА во оваа подгрупа е 0,79 ng/mL, додека највисоката изнесува 24,5 ng/mL.



Табела 19. Вредности на ПСА кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија

Табле 19. Values of PSA in patients with benign prostate hyperplasia unconfirmed by biopsy

Вредност на ПСА (ng/mL)	Број на пациенти	% од вкупниот број
до 4,0	19	26,0
4,1 – 10,0	35	47,9
10,1 – 30,0	19	26,0
30,1 – 70,0	0	0,0
70,1 – 100,0	0	0,0
≥ 101	0	0,0
<b>ВКУПНО:</b>	<b>73</b>	<b>100</b>

Со анализа на податоците за вредноста на ПСА кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата кај кои не е направена биопсија се забележува најголема фреквенција во сивата зона со вкупно 35 пациенти, на кои отпаѓаат 47,9% од оваа подгрупа.

Со вредности на ПСА во референтните граници се 26% од пациентите од оваа подгрупа.

Кај ниту еден пациент од оваа подгрупа не е измерена вредност на ПСА над 30,0 ng/mL.

#### **4.4.8.2.3. Резултати од ДРЕ кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија**

Мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација) кај подгрупата со бенигна хиперплазија на простата без направена биопсија е направен кај сите пациенти и се добиени следниве резултати: со нормален наод биле 34, а со суспектен наод на ДРЕ се 39 пациенти.

Табела 20. Резултати од ДРЕ кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија

Table 20. DRE results in patients with benign prostate hyperplasia unconfirmed by biopsy

ДРЕ	Број на пациенти	% од вкупниот број
нормални	34	46,6
суспектни	39	53,4
<b>ВКУПНО</b>	<b>73</b>	<b>100</b>

Изразено во проценти, со нормален ДРЕ-наод во оваа подгрупа се 46,6% од пациентите.

Најголем процент од пациентите во оваа подгрупа се со суспектен ДРЕ-наод, односно 53,4%.

#### **4.4.8.2.4 Вредност на ПСА-дензитетот кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија**

Средната вредност на ПСА-дензитетот кај пациентите од подгрупата со бенигна хиперплазија на простата кај кои не е направена биопсија изнесува 0,14 ng/mL/ccm, а стандардната девијација е 0,10 (0,14 ± 0,10 ng/mL/ccm). Во оваа подгрупа најмалата добиена вредност на ПСА-дензитет изнесува 0,03 ng/mL/ccm, додека највисоката 0,50 ng/mL/ccm.

Дистрибуцијата на резултатите за ПСА-дензитетот кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата без направена биопсија е прикажана во табела број 21.

Табела 21. Вредност на ПСА-дензитетот кај пациенти со дијагноза бенигна хиперплазија на простата што не е потврдена со биопсија

Table 21. PSA density in patients with benign prostate hyperplasia unconfirmed by biopsy

ПСА-дензитет (ng/mL/ccm)	Број на пациенти	% од вкупниот број
до 0,10	37	50,7
0,11 – 0,15	14	19,2
0,16 – 0,30	15	20,5
0,31 – 0,45	6	8,2
≥ 0,46	1	1,4
<b>Вкупно</b>	<b>73</b>	<b>100</b>

Резултатите за ПСА-дензитет во подгрупата пациенти со бенигна хиперплазија на простата кај кои не е направена биопсија покажуваат дека најголем број пациенти се со вредности до 0,10 ng/mL/ccm, или вкупно 37 пациенти, што претставува 50,7% од подгрупата.

Доколку се обединат сите пациенти со вредност на ПСА-дензитет до 0,15 ng/mL/ccm, тогаш тие ќе претставуваат 69,9% од пациентите во оваа подгрупа.

Најмал е бројот на пациенти со вредност на ПСА-дензитет поголема од 0,46 ng/mL/ccm, и тоа само еден пациент, или изразено во проценти 1,4% од испитуваната подгрупа.

## **5. КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА НА ПАЦИЕНТИТЕ СО КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА И СО БЕНИГНА ХИПЕРПЛАЗИЈА НА ПРОСТАТА**

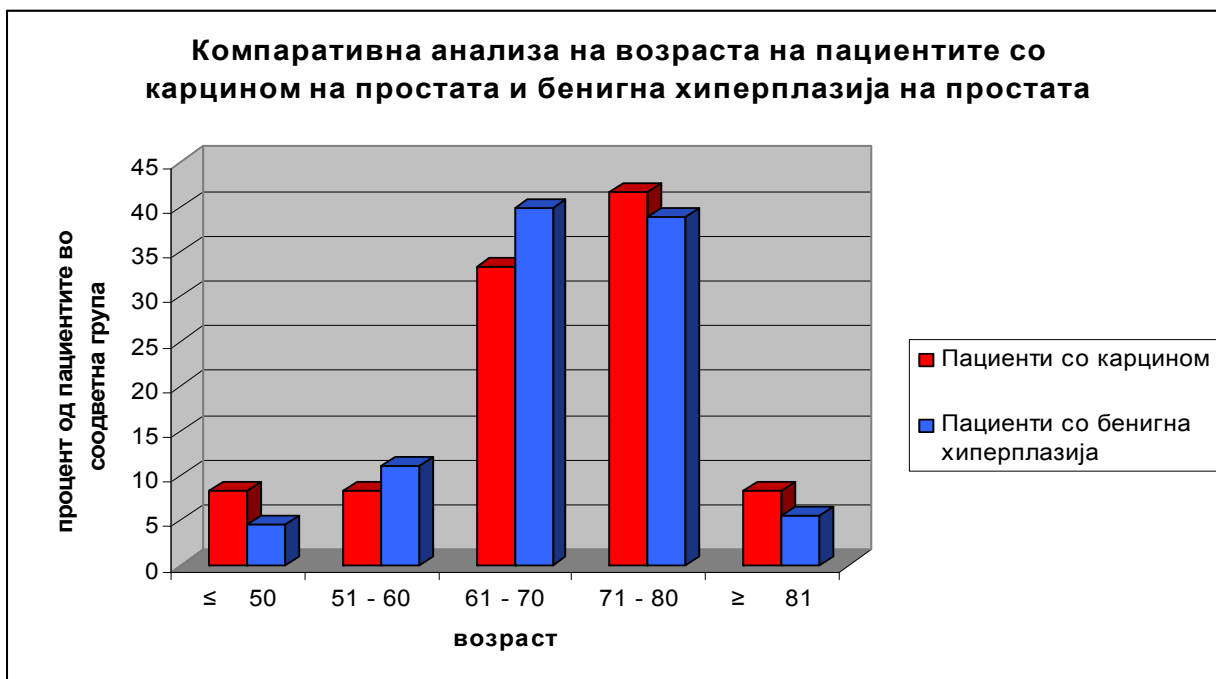
Во компаративната анализа на добиените резултати од испитувањата на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата ќе бидат обработени и претставени процентуално следниве параметри:

- возраста
- вредноста на ПСА
- волуменот на простатата
- ПСА-дензитет
- ДРЕ.

### **5.1. Компаративна анализа на возраста на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата**

Со компаративна анализа на возраста на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата се утврди дека:

- Не постои значајна разлика во однос на дистрибуцијата на процентуалната застапеност на карцином на простата и бенигна хиперплазија на простата кај различните возрасни групи.
- Интересно е тоа што кај трите возрасни групи  $\leq 50$ ,  $51 - 60$ ,  $\geq 81$  година е забележан идентичен процент на пациенти со утврдена дијагноза за карцином на простата од 8,3%.
- Сосема очекувано, најмал е процентот на пациенти со бенигна хиперплазија на простата во возрасната група  $\leq 50$ , со 4,6%.



Графикон 1. Компаративна анализа на возраста на пациентите со карцином на простатата и со бенигна хиперплазија на простатата

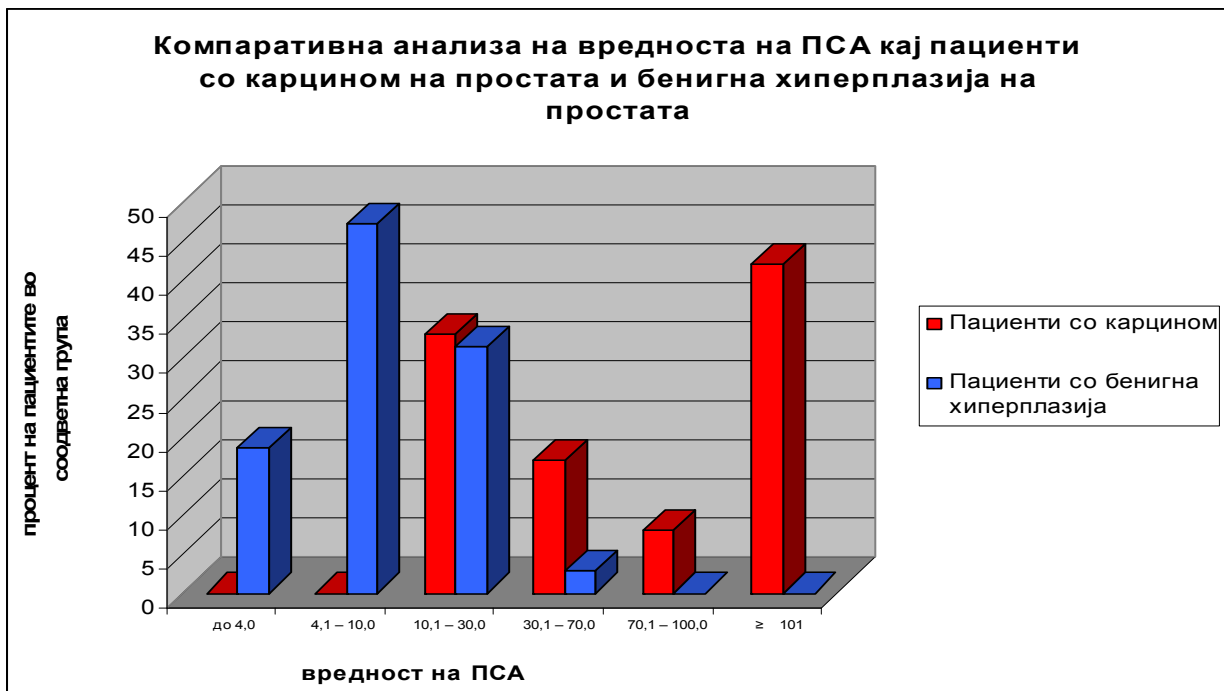
Figure 1. Comparative analysis of age for patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia

## 5.2. Компаративна анализа на вредноста на ПСА на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата

Компарацијата на вредностите на ПСА на пациентите со карцином и со бенигна хиперплазија на простата го покажа следново:

- Најголем процент на пациенти со карцином на простата се наоѓаат во групата со вредности на ПСА  $\geq 101$  ng/mL или 41,7%, а во истата група кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата не се наоѓа ниту еден пациент, како и во групата со вредности на ПСА од 70,1 – 100,0 ng/mL.
- Најголем процент на пациенти со бенигна хиперплазија на простатата се во групата на вредности на ПСА од 4,1 – 10,0 ng/mL или 47,2%, додека во истата група немаше ниту еден пациент со карцином на простата.

- Процентот на вредности на ПСА од 10,1 – 30,0 ng/mL кај двете испитувани групи е сличен и изнесува 33,3% кај пациентите со карцином, а 31,5% кај пациентите со бенигна хиперплазија на простатата.



Графикон 2. Компаративна анализа на ПСА на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата

Figure 2. Comparative analysis of PSA for patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia

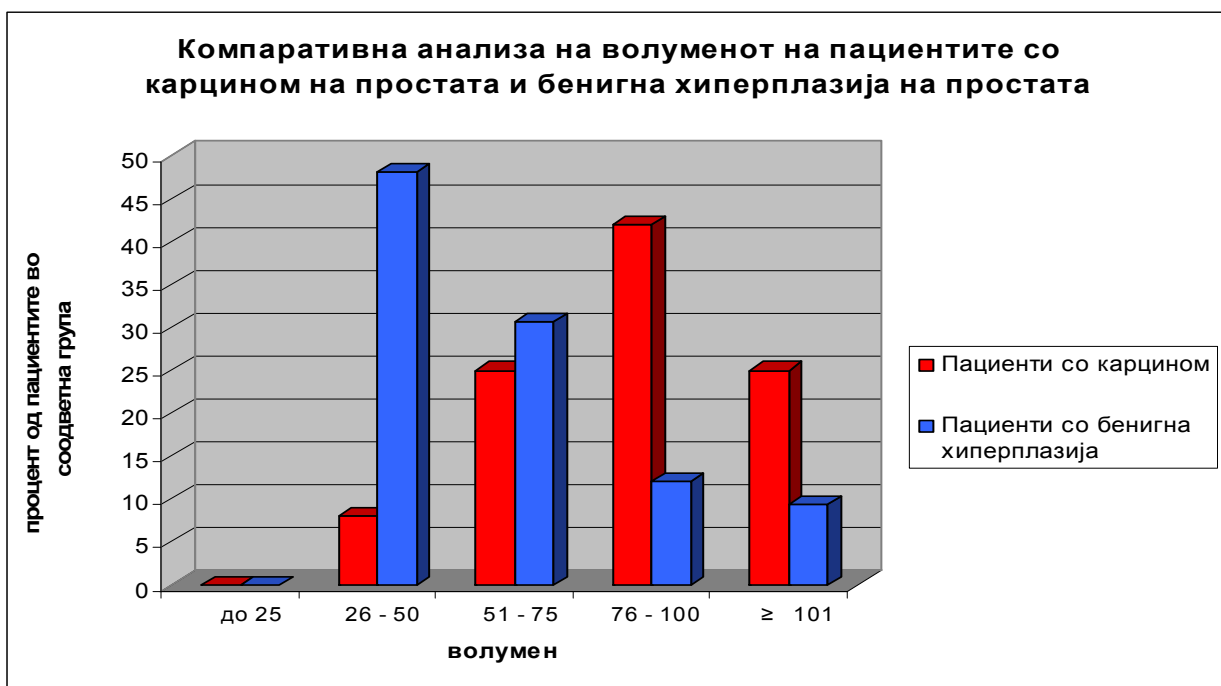
### 5.3. Компаративна анализа на вредноста на волуменот на простатата на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата

Компаративната анализа на вредноста на волуменот на простатата на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата ги даде следниве резултати:

- Најголем процент од пациентите со карцином на простата се наоѓаат во групата со вредности на волумен на простата од 76 до 100 ccm, или

41,7%, а во истата група кај пациентите со бенигна хиперплазија на простата тој процент изнесува 12,0%.

- Најголем процент од пациентите со бенигна хиперплазија на простата се во групата вредности на волумен на простата од 26 до 50 ссм, или 48,1%, додека во истата група процентот на пациенти со карцином на простата изнесува 8,3%.
- Во групата со вредност на волуменот на простата  $\geq 101$  ссм, кај пациентите со карцином на простата застапеноста е 25,0%, а во истата група кај бенигната хиперплазија на простата тој изнесува само 9,3%



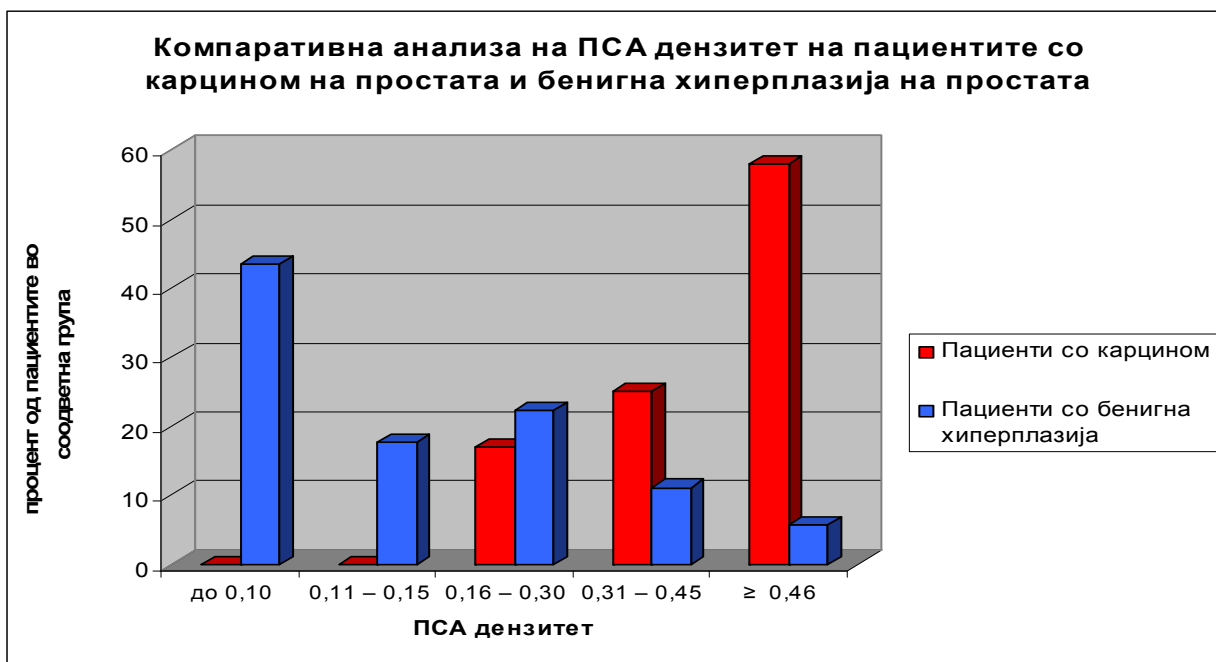
Графикон 3. Компаративна анализа на волуменот на простата на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата

Figure 3. Comparative analysis of prostate volume for patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia

#### 5.4. Компаративна анализа на вредноста на ПСА-дензитет на пациенти со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата

Компаративната анализа на вредностите на ПСА-дензитет на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата го покажа следново:

- Најголем процент на пациенти со карцином на простата се наоѓаат во групата со вредности на ПСА-дензитет  $\geq 0,46$  ng/mL/cst, или 58,3%, а во истата група кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата процентуалната застапеност изнесува 5,6%.
- Најголем процент на пациенти со бенигна хиперплазија на простата се во групата вредности на ПСА-дензитет од 0 до 0,10 ng/mL/cst, или 43,5%, додека во истата група од пациентите со карцином на простата немаше ниту еден пациент.



Графикон 4. Компаративна анализа на вредноста на ПСА-дензитет на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата

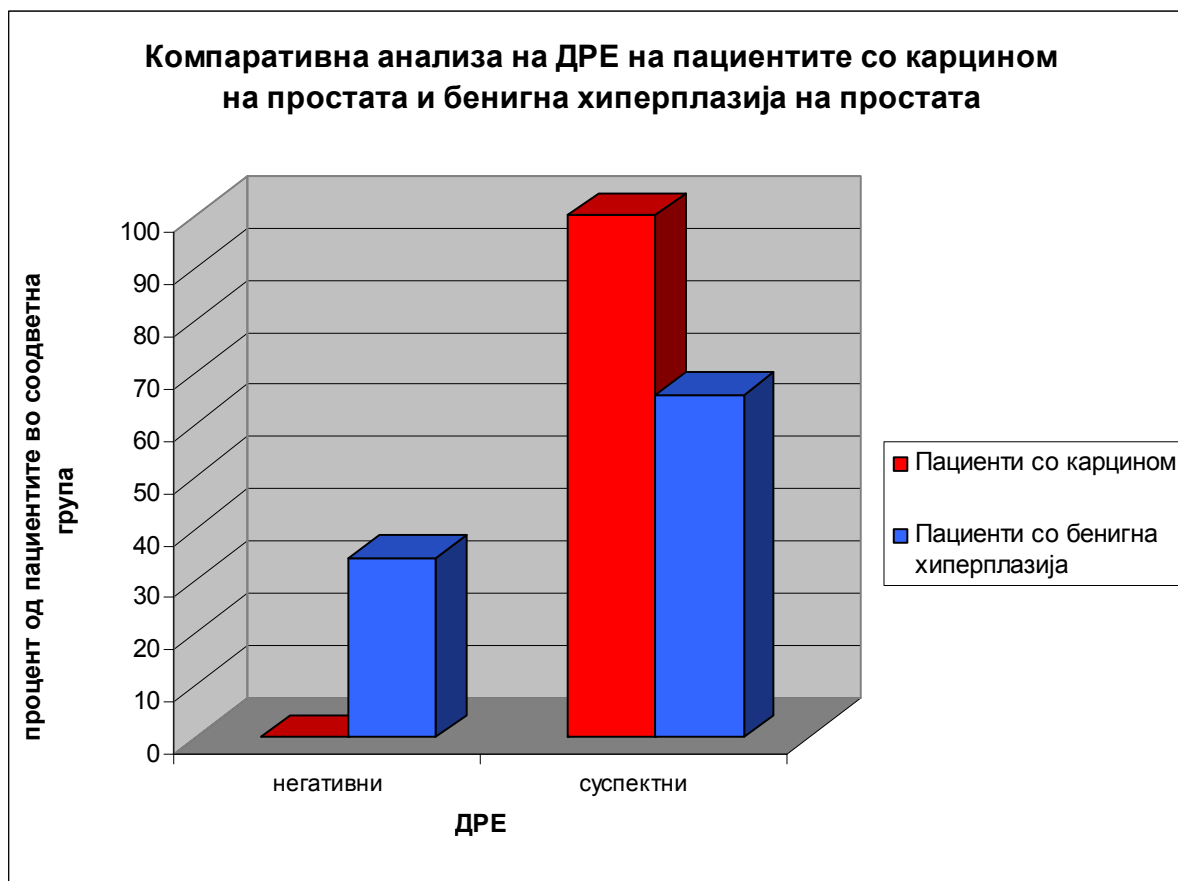
Figure 4. Comparative analysis PSA density in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia



### 5.5. Компаративна анализа на ДРЕ кај пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата

При компарацијата на резултатите добиени со ДРЕ кај пациентите со карцином на простата и бенигна хиперплазија на простата, се доби следниов процентуален сооднос:

- ДРЕ кај сите пациенти со карцином на простата е суспектен, додека процентот на суспектен ДРЕ кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата изнесува 61,1%.
- Нормален ДРЕ е присутен кај 34,3% од пациентите со бенигна хиперплазија на простата, додека суспектни се 4,6%.



Графикон 5. Компаративна анализа на ДРЕ кај пациенти со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата

Figure 5. Comparative analysis in DRE in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia

## 6. Клиничка вредност на дијагностичките испитувања

Клиничките карактеристики на дијагностичките испитувања: клиничката сензитивност и клиничката специфичност даваат информации за тоа кој параметар колку е користен, односно дали е наменет за скрининг, во диференцијалната дијагностика или за потврда на несигурната дијагноза.

### 6.1. Клиничка сензитивност и специфичност

Концептите на дијагностичка сензитивност и специфичност се добро познати во медицината.

Сензитивноста на еден параметар говори за неговата способност да ги открие заболените и претставува количник од бројот на болни со позитивен резултат и вкупниот број болни. (Добрите испитувања даваат позитивен резултат кај болните).

Специфичноста на параметарот говори за неговата способност да ги открие здравите и претставува количник од бројот на здрави со негативен резултат и вкупниот број здрави. (Добрите испитувања даваат негативен резултат кај здравите).

Ако претпоставиме дека со одредувањето секогаш се добива позитивен резултат, неговата сензитивност би изнесувала 100%, но со тоа лажно би се идентификувале многу здрави, како да се болни.

Во табела 22 се прикажани термините неопходни за пресметка на сензитивноста и специфичноста.

Табела 22. Термини за дефинирање на сензитивноста и специфичноста

Table 22. Useful terms for definig sensitivity and specificity

	Позитивен резултат	Негативен резултат	Вкупно
болни	TP	FN	TP+FN
здрави	FP	TN	FP+TN
Вкупно	TP+FP	FN+TN	TP+FP+FN+TN

TP - вистински позитивни (број на болни пациенти, кои со одредување се правилно класифицирани)

FP - лажно позитивни (број на здрави пациенти, кои со одредувањето се погрешно класифицирани)

FN - лажно негативни (број на болни пациенти, кои со одредувањето се погрешно класифицирани)

TN - вистински негативни (број на здрави пациенти, кои со тестот се правилно класифицирани).

Оттука формулата за сензитивност е:

$$\text{Сензитивност} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (1)$$

Додека формулата за специфичност ќе биде во форма:

$$\text{Специфичност} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (2)$$

Со идеалното одредување, секогаш треба да се добие позитивен резултат кај секој заболен и негативен резултат кај здравиот пациент. За жал, ниту едно одредување не ги задоволува овие идеални стандарди, односно не е ослободено од лажно позитивните и лажно негативните резултати. Сензитивноста и специфичноста се менуваат инверзно. Доколку има повеќе вистински позитивни резултати, со самото тоа, веројатно ќе биде пронајден помал број вистински негативни резултати кај здравите пациенти (Ignjatović, 2009).

## 6.2. Предиктивна вредност

Доколку се добие позитивен резултат, дали тоа значи дека пациентот е болен? Одговор на ова прашање дава предиктивната вредност на позитивниот тест (+PV). Предиктивната вредност на позитивниот тест се дефинира со бројот на вистински позитивни резултати поделен со вкупниот број на сите позитивни резултати (вистински позитивни и лажно позитивни резултати).

$$(+PV) = \frac{TP}{TP + FP} \quad (3)$$

Предиктивната вредност на негативниот тест многу малку се користи. Додека сензитивноста и специфичноста ја опишуваат можноста на одредувањето правилно да ги разликува болните од здравите, предиктивната вредност ги комбинира сензитивноста, специфичноста и преваленцијата за да добијат на значење резултатите при едно одредено ниво на одлучување. Предиктивната вредност на тестот на дадената сензитивност и осетливост се зголемува (опаѓа) со зголемување (опаѓање) на преваленцијата на болеста. *Дури и одличниот тест со висока сензитивност и висока специфичност ќе има ниска предиктивна вредност ако преваленцијата на болеста е ниска.*

### 6.3. Пресметка на специфичноста, сензитивноста и позитивната предиктивна вредност во нашата студија

Во нашата студија 100 пациенти имаа покачени **вредности на ПСА**, над 4,0 ng/mL. Од нив, вистински болни се 12 - со утврдена дијагноза на карцином на простата. Лажно позитивни се 88 пациенти, кај кои вредноста на ПСА била над 4,0 ng/mL, а дијагностицирана е бенигна хиперплазија на простата. Негативен резултат на ПСА кај болните од карцином нема, додека со негативен резултат кај пациентите со бенигна хиперплазија на простата (односно вистински негативни) се 20 пациенти (табела 23).

Табела 23. Предиктивна вредност на ПСА во истражувањето

Table 23. Predictive value of PSA in the study

ПСА	Позитивен резултат	Негативен резултат	Вкупно
болни	12	0	12
здрави	88	20	108
<b>Вкупно</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>120</b>

Ако замениме во формулата (1)

за сензитивност што, всушност, е позитивен код на болни - добиваме резултат:

$$\text{сензитивност} = \frac{12}{12 + 0} \times 100 = 100\%.$$

Доколку замениме во формулата (2)

за специфичноста што е негативен код на здрави - добиваме резултат:

$$\text{специфичност} = \frac{20}{88 + 20} \times 100 = \frac{20}{108} \times 100 = 18,5\%.$$

Предиктивната вредност на позитивниот тест се дефинира со бројот на вистински позитивни резултати поделен со вкупниот број на сите позитивни резултати (вистински позитивни и лажно позитивни резултати), па со замена во формулата (3), добиваме:

$$\text{предиктивна вредност} = \frac{12}{12 + 88} \times 100 = \frac{12}{100} \times 100 = 12\%$$

Во однос на **мануелниот ректален преглед** за специфичноста, сензитивноста и позитивната предиктивна вредност ги добивме резултатите прикажани на табела 24.

Табела 24. Предиктивна вредност на ДРЕ во истражувањето

Table 24. Predictive value of DRE in the study

ДРЕ	Суспектен резултат	Негативен резултат	Вкупно
болни	12	0	12
здрави	71	37	108
<b>Вкупно</b>	<b>83</b>	<b>37</b>	<b>120</b>

Ако замениме во формулата (1)

за сензитивност што, всушност, е позитивен код на болни - добиваме резултат:

$$\text{за сензитивност} = \frac{12}{12 + 0} \times 100 = 100\%.$$

Доколку замениме во формулата (2)

за специфичноста што е негативен код на здрави - добиваме резултат:

$$\text{специфичност} = \frac{37}{37 + 71} \times 100 = \frac{37}{108} \times 100 = 34,2\%.$$

Предиктивната вредност на позитивниот тест се дефинира со бројот на вистински позитивни резултати поделен со вкупниот број на сите позитивни резултати (вистински позитивни и лажно позитивни резултати), па со замена во формулата (3), добиваме:

$$\text{предиктивна вредност} = \frac{12}{12 + 71} \times 100 = \frac{12}{83} \times 100 = 14,4\%$$

Во однос на **ПСА-дензитетот** за специфичноста, сензитивноста и позитивната предиктивна вредност ги добивме резултатите прикажани на табела 25.

Табела 25. Предиктивна вредност на ПСА-дензитетот во истражувањето  
Table 25. Predictive value of PSA-density in the study

ПСА-дензитет	Позитивен резултат	Негативен резултат	Вкупно
болни	12	0	12
здрави	42	66	108
<b>Вкупно</b>	<b>54</b>	<b>66</b>	<b>120</b>

Ако замениме во формулата (1)

за сензитивност што, всушност, е позитивен код на болни - добиваме резултат:

$$\text{за сензитивност} = \frac{12}{12 + 0} \times 100 = 100\%.$$

Доколку замениме во формулата (2)

за специфичноста што е негативен код на здрави - добиваме резултат:

$$\text{специфичност} = \frac{66}{66 + 42} \times 100 = \frac{66}{108} \times 100 = 61,1\%.$$

Предиктивната вредност на позитивниот тест се дефинира со бројот на вистински позитивни резултати поделен со вкупниот број на сите позитивни резултати (вистински позитивни и лажно позитивни резултати), па со замена во формулата (3), добиваме:

$$\text{предиктивна вредност} = \frac{12}{12 + 42} \times 100 = \frac{12}{54} \times 100 = 22,2\%$$

## 7. Дискусија

Присуството на карциномот на простатата, бенигната хиперплазија на простата и простатитот се најважните фактори што влијаат врз серумските вредности на ПСА (Wang et al., 1981; Ercole et al., 1987).

ПСА-вредностите може да укажуваат на присуство на карцином на простатата, но не сите мажи со карцином на простатата имаат покачени вредности на ПСА.

Покачените вредности на серумскиот ПСА може да настанат како резултат на нарушување на нормалната архитектура на простатата со што се овозможува ПСА да навлезе во простатичното ткиво и да добие пристап до циркулацијата. Ова може да се случи во услови на карцином на простата, бенигна хиперплазија на простата и простатит, а исто така и при едноставна манипулација, на пример, со масажа на простатата, биопсија или трансуретрална ресекција (Klein & Lowe, 1997).

Воспаленијата на простатата (акутни и хронични), како и уринарната ретенција, може да предизвикаат покачување на вредноста на ПСА за одредени вредности (Armitage et al., 1988).

Траумата на простатата што се случува по биопсија на простатата може да резултира со „протекување“ на ПСА во циркулацијата и е потребно повеќе од 4 недели за враќање кон основните вредности (Yuan et al., 1992).

Мануелниот ректален преглед што се изведува во амбулантни услови може да доведе до благо зголемување на серумскиот ПСА. Меѓутоа, промената на вредноста на ПСА по прегледот, сепак, се чини дека не би довела до значајни клинички промени, бидејќи е во рамките на грешката на анализата и ретко предизвикува лажно позитивни резултати (Chybowski et al., 1992). Експресијата на ПСА е под силно влијание на андрогените (Young et al., 1991).

Серумскиот ПСА станува забележлив во пубертет со зголемување на нивото на лутеинизирачкиот хормон и тестостеронот (Vieira et al., 1994). При хипогонадизам, кај мажите со ниско ниво на тестостерон, вредноста на серумскиот ПСА може да биде ниска и може да се одрази со неидентификување на присуството на карциномот на простата (Morgentaler et al., 1996). Постојат, исто така, податоци што укажуваат дека дебелиите мажи имаат пониски вредности на ПСА од послабите мажи и дека тоа би можело да



биде значајна маска за присуство на карциномот (Baillargeon et al., 2005). Во отсуство на карцином на простата, серумските вредности на ПСА варираат со возраста, расата и волуменот на простатата.

Кај мажите без бенигна хиперплазија на простатата стапката на промена на вредноста на ПСА изнесува 0,04 ng/mL годишно, во споредба со 0,07-0,27 ng/mL годишно кај мажи со бенигна хиперплазија на простата што се на возраст меѓу 60 и 85 години (Carter et al., 1992).

Црните луѓе без присуство на карцином на простата имаат повисоки вредности на ПСА од белците (Fowler et al., 1999).

При третман на простатата во случај на карцином на простата и бенигна хиперплазија на простата, може да се намалат серумските вредности на ПСА со намалување на волуменот на простатичниот епител за производство на ПСА, но и со намалување на износот на ПСА произведен во ќелија.

Со користење на 5 $\alpha$ -редуктаза инхибиторите, кои се користат за третман на бенигна хиперплазија на простатата, добиените резултати покажале пониски нивоа на вредноста на ПСА од околу 50% по 12 месеци од третманот (Roehrborn et al., 2002).

Кај мажите што треба да се третираат со 5 $\alpha$ -редуктаза инхибитор треба прво да се изврши основно мерење на вредноста на ПСА пред започнувањето на третманот и со сериски мерења да се следи на вредноста на ПСА. Ако вредноста на ПСА не се намалува за 50% или, пак, ако постои пораст, а пациентот зема инхибитор, треба да се посомнева на постоење карцином на простата (Gormley et al., 1992).

Испитувањата за ефектот на ејакулацијата (Yavascaoglu et al., 1998) врз вредностите на серумскиот ПСА покажале незначителна промена на вредноста на ПСА пред ејакулација и значително намалување на вредноста на серумскиот ПСА по ејакулација кај мажите од 30 до 40-годишна возраст или помлади. Меѓутоа, во старосната група во која ПСА-тестирањето првенствено се користи за рана детекција на карцином на простата (50 години и постари), ејакулацијата може да доведе до зголемување на вредноста на ПСА, што може да резултира со лажно позитивни вредности (Tchetgen et al., 1996). Со скрининг-испитување на населението спроведено кај 60-годишни мажи, Stenner и соработниците откриле незначителна промена во вредностите на ПСА по ејакулацијата, но не пронашле дека мажите со висока првична вредност на

ПСА имаат значајна промена во вредноста на ПСА по ејакулацијата. По 48 часа, може да се очекува вредноста на ПСА да се врати на базичните вредности кај повеќето мажи (Stenner et al., 1998). Повторното мерење на вредноста на ПСА по 48 часа на сексуална апстиненција може да биде корисно во толкувањето на вредностите на серумскиот ПСА, кои се минимално покачени.

Ефективноста на ПСА, како метод за проверка на постоење карцином на простата, е тема за која сè уште се дебатира. Сепак, докажано е дека со употребата на ПСА-тестот се зголемува стапката на рана детекција на карциномот на простата. Откако ПСА и мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација) се користат комбинирани како скрининг-тестови за рана детекција на карциномот на простата, стапката на детекција е повисока отколку со употреба на ПСА и мануелниот ректален преглед поединечно (Catalona et al., 1994).

Резултатите од студиите за скрининг на карциномот на простата покажале дека кога се употребува само мануелниот ректален преглед (ДРЕ – дигиторектална егзаминација), пронајдени се 56% од 473 случаи на карцином на простатата, додека само 17% од 473 случаи на карцином на простата би биле пропуштени од страна на ПСА-тестот – базиран на самостоен скрининг (Schroder et al., 1998).

Од 264 мажи со карцином на простата откриен со мануелниот ректален преглед, 31%, 18% и 13% имале нивоа на ПСА под 4,0, 3,0 и 2,0 ng/mL, соодветно. Според тоа, овие карциноми немало да бидат идентификувани ако се употребел само ПСА-тестот, без употреба на мануелниот ректален преглед, па затоа се препорачува биопсија и кај мали вредности на ПСА. Бидејќи мануелниот ректален преглед и ПСА-тестот се тестови што се комплементарни, се препорачуваат во комбинација како методи за оценување на ризикот за постоење карцином на простата. Патолошките карактеристики на карциномот на простата, кој е откриен со ПСА-тестирање, се поповолни од карциномот на простатата што е откриен без ПСА-тестирање (Catalona et al., 1993).

Податоците од Балтиморската лонгитудиналната студија на стареење (Shock et al., 1984) каде што се користеле замрзнати серумски примероци покажале дека мажите со карцином на простата имаат повисоки вредности на

ПСА од мажите без карцином на простата, со години пред конвенционалната дијагноза со мануелен ректален преглед (Carter et al., 1992).

Во почетокот на употребата на ПСА како маркер постоела одредена скепса дека ПСА ќе биде корисен за рана детекција на карцином на простатата бидејќи доаѓало до совпаѓање на серумските вредности меѓу мажите со бенигна хиперплазија на простата и мажите со карцином на простата. Претходните студии сугерирале дека од 21% до 86% од мажите со бенигна хиперплазија на простата имаат покачени вредности на ПСА (Stamey et al., 1987). Меѓутоа, ако вредноста на серумскиот ПСА е покачена, со препорачаната биопсија се откриени поголем број карциноми на простата кај мажи, во споредба со примена само на абнормалноста на мануелниот ректален преглед. Понатаму, со оглед дека мануелниот ректален преглед е зависен од испитувачот, ПСА претставува објективна мерка за рана детекција на присуство на карцином на простата (Van Der Crujisen et al., 2001).

Современите студии за евалуација на користењето на ПСА и мануелниот ректален преглед за рана детекција на карцином на простатата покажале дека веројатноста за откривање на карциномот на простата директно се зголемува со употреба на ПСА кај мажи со нормален наод при мануелниот ректален преглед. (Andriole et al., 2005).

Накратко, ПСА и мануелниот ректален преглед се користат заедно при процена на ризик од постоење карцином на простата.

Во прилог на ова е и тоа што со ПСА и мануелниот ректален преглед се зголемува и стапката на откривање карцином на простата, како и откривање карцином на простата со поповолна дијагноза.

Бидејќи ПСА-вредностите се поврзани со два проблема: лажно негативни и лажно позитивни резултати, многу внимание е посветено на подобрување на карактеристиките на тестот. Употребата на различни прагови на ПСА во зависност од возраста и етничката припадност, како и намалувањето на прагот, е со цел се подобри чувствителноста (Punglia et al., 2003).

Изборот на прагот на ПСА или намалувањето на прагот (кој сега изнесува 4,0 ng/mL) над кој ќе се препорачаат натамошни иследувања, како биопсија на простатата, а со цел да се исклучи или да се потврди присуство на

карцином на простата, останува контрoверзно. Поставувањето на прагот на ПСА треба да се избалансира до таа мера да доведе до најефикасно откривање карцином опасен за животот, а истовремено да се избегнат непотребни испитувања како дополнителни ПСА-мерења и биопсија на простата (Carter, 2004). Контрoверзноста произлегува од следново: употребата на повисоки прагови на ПСА доведува до откривање карцином на простата во понапредната фаза. Со користењето понизок праг на ПСА, непотребно се зголемува бројот на биопсии со кои се идентификуваат клинички незначајни заболувања. Употребата на прагот на ПСА од 4,0 ng/mL за мажи постари од 50 години е прифатена од страна на повеќето лекари како еден разумен баланс.

Gann и соработниците во 1995 докажале дека вредноста од 3,3 ng/mL резултира со оптимална сензитивност и специфичност за детекција на карциноми на проста опасни за животот кај мажите на средна возраст од 63 години, но истовремено добиената разлика е минимална во споредба со добиените резултати при праг на вредноста од 4,0 ng/mL. Покрај тоа, Morgan и неговите колеги (1996) покажале дека ПСА-вредноста што резултира со 95% сензитивност (детекција на 95% на карцином) е блиску до 4,0 ng/mL за мажи на возраст меѓу 50 и 70 години (на целната популација за скрининг) и 2,5 ng/mL за мажи возраст од 40 до 50 години.

Gann и соработниците во 1995 во своето истражување истакнале дека: „поделбата на ПСА-резултатите на нормални и абнормални доведува до прикривање важни информации што се содржани во вредностите под вообичаените очекувања“. Поради тоа, за ниските вредности на ПСА од 2,5 - 4,0 ng/mL се препорачува во иднина да бидат третираны како прагови за ризикот од карцином на простата (Nakama et al., 2001).

Пониските вредности на ПСА треба многу внимателно да се разгледуваат поради веројатноста за појава на карцином кај мажите со особено висок ризик, како, на пример, кај оние со силна семејна историја на болеста и оние каде што доаѓа до брзо зголемување на вредноста на ПСА. Без оглед на тоа кој праг е одбран, изолираните покачени вредности на ПСА треба да се повторат пред вршење биопсија на простатата бидејќи флукуациите на ПСА би можеле да претставуваат лажно позитивни вредности на тестот (Eastham et al., 2003).

Thompson и соработниците во 2004 година потврдуваат дека карциномите на простата се распространети и кај мажи со вредности на ПСА под 4,0 ng/mL, а се сугерира и намалување на прагот од 4,0 ng/mL за подобрување на сензитивноста на тестот и избегнување на можноста за пропуштање на потенцијално важни видови карциноми (Raaijmakers et al., 2004).

Подобрувањето на сензитивноста на тестот е поврзано со намалена специфичност (точно исклучување на карцином кај мажите што ја немаат болеста) и може да доведе до зголемување на бројот на непотребни биопсии.

Punglia и соработниците (2003) тврдат дека сензитивноста и специфичноста на ПСА-тестот се пристрасни поради неможноста да се потврди правилно статусот на болеста кај поединци. Со употреба на математички методи за корекција, тие покажале дека без оваа корекција сензитивноста на ПСА-тестот е преценета, а специфичноста потценета. Така, значителен дел од карциномот на простата се пропушта поради препорачување биопсија кај вредности на ПСА од 4,0 ng/mL.

Овие сознанија заедно со наодот дека мажите што имаат пониски вредности на ПСА и дијагноза на карцином на простата имаат поповолна прогноза на болеста отколку оние со повисоки вредности на ПСА и дијагноза за карцином на простатата, ја поддржуваат рутинската употреба на прагот од 2,6 ng/mL (Krumholtz et al., 2002).

ПСА-вредностите под 10 ng/mL кај мажите кај кои мануелниот ректален преглед не е сомнителен за карцином на простата се со поголема веројатност да се резултат на бенигна хиперплазија на простата и претставуваат лажно позитивни вредности.

*Да се направи разлика меѓу мажите што имаат покачени вредности на ПСА, а се резултат на бенигната хиперплазија или, пак, тие вредности се резултат на карцином на простатата, е многу тешко, бидејќи ПСА не е специфичен за карциномот на простатата, а преваленцијата на бенигната хиперплазија во популацијата е многу повисока во споредба со карциномот на простата.*

Benson и соработниците (1992) сугерирале дека со пресметување на коефициентот на вредноста на ПСА и волуменот на простатата одреден со

ултразвук, може да се помогне во диференцирање на ПСА-вредностите предизвикани од бенигна хиперплазија на простатата и оние што се предизвикани од карцином на простата (Benson et al., 1992). Потврдена е директната врска меѓу ПСА-дензитетот и можноста од карцином на простата, а вредноста на ПСА-дензитет од 0,15 ng/mL/ccm или поголема е предложена како праг за препорачување на биопсија на простата кај мажите со ПСА-вредности меѓу 4,0 ng/mL и 10,0 ng/mL и основано сомневање за постоење карцином со употреба на мануелниот ректален преглед (Bazinet et al., 1994).

Корисноста на ПСА-дензитетот во откривање карцином на простата не е потврдена во сите студии. Catalona и соработниците (1994) утврдиле дека половина од случаите со карцином кај мажите со ПСА-вредности меѓу 4,0 ng/mL и 10,0 ng/mL би биле пропуштени доколку се користи ПСА-дензитет поголем од 0,15 ng/mL/ccm како праг за биопсија. Luja и соработниците (2001), пак, се изјасниле дека 31% од карциномите на простатата ќе се пропуштат со користење на овој праг на ПСА-дензитет од 0,15 ng/mL/ccm.

Утврдено е дека постои поголема веројатност карциномите на простата да се најдат при биопсии кај мажите со помал волумен на простата во споредба со мажите со поголем волумен на простата (Uzzo et al., 1995). Со повторен скрининг на околу 1.000 луѓе во период од една година по првичната негативна биопсија, најважен фактор одговорен за неуспехот да се дијагностицира карцином на почетокот бил значително поголемиот волумен на простатата кај мажите чии карциноми биле пропуштени во споредба со оние што се откриени со првичната биопсија (Rietbergen et al., 1998).

Користејќи замрзнати серуми за мерење на вредноста на ПСА, години пред поставување на дијагнозата на карцином на простата кај мажите со и без карцином на простата, Carter и соработниците (1992) покажале дека стапката на промена на вредноста на ПСА за повеќе од 0,75 ng/mL годишно била специфичен маркер за присуството на карцином на простатата. Во таа студија, 72% од мажите со карцином и 5% од мажите без карцином имале брзина на ПСА повеќе од 0,75 ng/mL годишно.

Во поновите истражувања се докажало дека брзината на ПСА може да биде корисна за откривање карцином на простата кај мажи со ПСА-вредности под 4,0 ng/mL. Во надолжна студија на стареење, кумулативната веројатност за отсуство на карцином на простата до 10 години по одредувањето на основната

вредност на ПСА меѓу 2,0 и 4,0 ng/mL е 97,1% (опсег од 91,4% до 100%) и 35,2% (опсег од 14,0% до 56,4%) кога ПСА-брзината е помала и кога ПСА-брзината е поголема од 0,1 ng/mL годишно, соодветно (Vis et al., 2002).

Други студии покажале дека мажите со карцином на простата имаат поголема ПСА-брзина од мажите без карцином на простата (Raaijmakers et al., 2004). Покрај тоа, помалку од 5% од мажите без историја на карцином на простата имаат брзина на ПСА повеќе од 0,75 ng/mL годишно, како поддршка на специфичноста на стапката на промена во ПСА како маркер за присуство на карцином на простата.

Минималната должина на следење, за ПСА-брзината да биде корисна во откривање карцином на простата, е пресметана во одделни студии и е препорачано да биде 18 месеци. Освен тоа, процената треба да се темели врз три последователни ПСА-мерења, при што треба да се одреди просечната стапка на промената на ПСА, со цел да се оптимизира точноста на ПСА-брзината за откривање карцином на простата (Carter et al., 1995).

Една од најзначајните причини за изборот на темата за овој специјалистички труд – Простата специфичен антиген во раната дијагностика кај карцином на простата – беше значително зголемената употреба на овој туморски обележувач во секојдневната практика кај пациенти со бенигна хиперплазија на простата и сомневање за постоење карцином на простата.

Идеален туморски обележувач што би се секретирал од малигните клетки во моментот кога туморот ќе стане биолошки активен и кој би бил лесен за детекција, сè уште не е откриен.

Употребата на простата специфичниот антиген во утврдувањето на дијагнозата на карцином на простата е повеќе од потребно. Меѓутоа, невозможноста на ПСА-обележувачот јасно да диференцира бенигна хиперплазија на простата и карцином на простата, а особено кога добиените вредности од ПСА-тестот се лесно покачени, резултира со употреба на дополнителни тестови.

Токму затоа во овој труд беа употребени и одредувањето на волуменот на простатата со трансабдоминален ехосонографски преглед на простатата, мануелниот ректален преглед, ПСА-дензитетот и биопсијата како конечен

параметар при поставувањето на конечната дијагнозата кај одреден број пациенти.

Во оваа студија за нормална вредност на ПСА-тестот беше земена општоприфатената вредност до 4,0 ng/mL и беа вклучени 125 пацинети.

Според возраста на пациентите вклучени во оваа студија, најголем број беа во групата од 71 до 80 години, или 39,2% од пациентите, додека со потврдена дијагноза на карцином на простата се 12 пациенти, или 9,6% од пациентите.

Вредностите на ПСА кај пациентите со карцином на простата се движеа од 13,6 ng/mL до над 150,0 ng/mL, а средната вредност изнесуваше 76,6 ng/mL и стандардна девијација од 52,0.

Мануелниот ректален преглед кај сите пациенти со карцином на простата беше суспектен, а вредноста на ПСА-дензитет кај сите пациенти е > 0,15 ng/mL/сст, додека кај 58,3% од пациентите таа е повисока од 0,46 ng/mL/сст. Биопсија е направена кај 11 пациенти и таа кај сите го потврдила присуството на карцином на простатата. Бидејќи студијата не е скрининг, не изненадува процентот на сензитивност на ПСА од 100%. Специфичноста на ПСА изнесува 18,5%, а резултатот од позитивната предиктивна вредност е 12%.

Интересно е дека најмладиот пациент со верификуван карцином на простата има само 46 години и тој е воедно и најмладиот пациент вклучен во оваа студија. Овој податок само го потврдува фактот дека фамилијарната историја на болеста е многу значаен ризик-фактор, а особено кај херeditарниот карцином, и токму затоа се препорачува овие лица редовно да се контролираат, почнувајќи од нивната 40-та година.

Во групата со бенигна хиперплазија на простата се наоѓаат 108 пациенти, од кои според возраста, најзастапени беа оние од 61 до 70 години, или 39,8%. Вредноста на ПСА кај 20 пациенти беше во референтните граници, во „сивата зона“ се наоѓаат 51 пациент, додека вредности повисоки од 70,1 ng/mL не беа присутни. Најголем број пациенти, 55 на број, или 48,1%, имаа волумен на простата од 26 до 50 сст, а дури 10 пациенти, или 9,3% имаа волумен поголем од 101 сст.

Средната вредност на ПСА-дензитет на оваа група изнесуваше 0,18 ng/mL/сст, а најголем број пациенти, вкупно 47 на број, или 43,5%, имаа



вредност до 0,10 ng/mL/ccm. Интересен е податокот што дури 6 пациенти, или 5,6% со бенигна хиперплазија на простата имаа вредности на ПСА-дензитет поголем од 0,46 ng/mL/ccm.

Мануелниот ректален преглед беше со нормален наод кај 37 пациенти, или 34,3%, додека суспектен кај 71 пациент, или 65,7%.

Пациентите со бенигна хиперплазија на простата врз основа на вредноста на ПСА беа поделени и обработени во три поединечни групи, и тоа: со вредности на ПСА до 4,0 ng/mL, од 4,0 ng/mL – 10,0 ng/mL и ПСА над 10,0 ng/mL.

Во трудот беше направена и компаративна анализа на пациентите со карцином на простата и со бенигна хиперплазија на простата, при што беа обработени и процентуално претставени следниве параметри: возраста, вредноста на ПСА, волуменот на простатата, ПСА-дензитет и наодот од мануелниот ректален преглед.

При изработката на овој труд и со употреба на обемна литературата од различни автори, нивни трудови и статии објавени во светски признати списанија и на конгреси, наидов на најразлични податоци, сугестии и насоки за корисноста на ПСА-тестот, што само по себе ја објаснува комплексноста на зададената тема и наметнува одредени дилеми.

Првата дилема се однесува на употребата на прагот на ПСА од 4,0 ng/mL како нормална вредност што е општоприфатена. Меѓутоа, сè посилен се заложбите на одредени авторитети што ја следат оваа проблематика, тој да биде спуштен на 2,0 ng/mL. Тие сметаат дека на тој начин многу порано би се откриле поголем број заболени од карцином на простата, а со самото тоа и нивниот третман би започнал многу порано и употребата на соодветна терапија би имала поголем ефект.

Во однос на возраста, сите се согласни дека таа игра најголема улога, меѓутоа, никако не треба да се запостави фамилијарната историја на болеста. Ова особено се однесува на хередитарниот карцином, кој е генетски детерминиран и врзан за точно определен ген на првиот хромозом. Во оваа студија најмладиот пациент со верификуван карцином на простата имаше само 46 години. Токму затоа идентификацијата на овој ген отвора перспективи за превенција, рана детекција и третман на ова заболување, а особено кај

членовите на семејствата што имаат карцином на простата во прв наследен ред.

ДРЕ е „златен стандарден метод“, кој е лесно апликативен и повторлив и со висока сигурност во раце на искусен уролог и во студијата имаше големо значење. Тој покажа поголема специфичност од ПСА, или изразено во проценти 34,2% наспроти 18,5%.

Исто така и ПСА-дензитетот покажа голема точност кај пациентите со карцином на простата, но не и кај пациентите со бенигна хиперплазија на простата со особено високи вредности на ПСА-дензитет.

Биопсија е направена кај 46 пациенти вклучени во оваа студија.

## 8. ЗАКЛУЧОК

1. Референтната вредност на ПСА во оваа студија изнесува до 4,0 ng/mL.
2. Вредноста на ПСА кај пациентите со бенигна хиперплазија на простата се движеше од 0,79 ng/mL до 46,9 ng/mL, а кај пациентите со карцином на простата од 13,6 до над 150,0 ng/mL.
3. Кај 18,5% од пациентите со бенигна хиперплазија на простата беа измерени нормални вредности на ПСА, додека меѓу пациентите со карцином на простата немаше ниту еден со вредност на ПСА до 4,0 ng/mL.
4. Специфичноста на ПСА изнесува 18,5%, сензитивноста 100%, а позитивната предиктивна вредност е 12%.
5. Специфичноста на ДРЕ изнесува 34,2%, сензитивноста 100%, а позитивната предиктивна вредност е 14,4%.
6. Специфичноста на ПСА-дензитетот изнесува 61,1%, сензитивноста 100%, а позитивната предиктивна вредност е 22,2%.
7. Критериуми за испраќање биопсија се: покачена вредност на ПСА, суспектен ДРЕ-наод, ПСА-дензитет  $> 0,15$  ng/mL/ccm, фамилијарна историја на болеста.
8. ПСА-маркерот е апсолутно специфичен за простата, но не и за карциномот на простата.
9. Сите мажи над 50 години со простатични тегоби треба да направат анализа на ПСА и ДРЕ еднаш годишно, а кај фамилијарната предиспозиција и од 40-тата година.

## 9. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Ацева-Андонова, Л. (2008). *Болести на простата – рак на простата*, Скопје
- Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, for the PLCO Project Team, et al (2005). Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: Findings from the initial screening round of a randomized trial. *J Natl Cancer Ins.* 97:433-438
- Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, et al. (1998). The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br. J Urol.* 62:584-589
- Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, et al. (2005). The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study, *Cancer.* 103:1092-1095
- Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, et al. (1994). Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology.* 43:44-51 discussion 51-52
- Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. (1992). Prostate specific antigen density: Means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol.* 147:815-816
- Boyle A. (1995). *The rise in prostate cancer: myth or reality in Garraway MJ: The Epidemiology of Prostate Diseases*, Churchill Livingstone, Edinburg.
- Cancer Facts and Figures (1996). American Cancer Society, W.DS.
- Carter HB (2004). Prostate cancers in men with low PSA levels - Must we find them?. *N Eng.J Med.* 350:22-92
- Carter HB, Pearson JD, Metter JE, et al (1992). Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama* 267:2215-2220
- Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al. (1995). Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: The effect of sampling interval and number of repeat measurements on prostate-specific antigen velocity. *Urology.* 45:591-596
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. (1994). Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 151:12-83

- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW (1993). Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen based screening. JAMA 270:948
- Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling JE (1992). The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: Results of a randomized study. J Urol 148:83-86
- Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. (2003). Polyp Prevention Trial Study Group: Variation of serum prostate-specific antigen levels: An evaluation of year-to-year fluctuations. JAMA 289:26-95
- Ercole CJ, Lange PH, Mathiesen M, et al. (1987). Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J Urol 138:11-81
- Fowler Jr JE, Bigler SA, Kilambi NK, Land SA (1999). Relationships between prostate-specific antigen and prostate volume in black and white men with benign prostate biopsies. Urology 53:1175-1178
- Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ (1995). A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. JAMA 273:289-294
- Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. (1992). The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 327:11-85
- Gussenot O, Valeri A, Berthon P et al. (1998). Hereditary Prostate cancer and Other Genetic Predispositions to prostate cancer: Urol Int. 60:30-34
- Hakama M, Stenman UH, Aromaa A, et al (2001). Validity of the prostate specific antigen test for prostate cancer screening: Followup study with a bank of 21,000 sera in Finland. J Urol 166:21-89
- Klein LT, Lowe FC (1997). The effects of prostatic manipulation on prostate-specific antigen levels. Urol Clin North Am. Philadelphia
- Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, et al. (2002). Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. Urology 60:469
- Ignjatovic, S (2009). Klinička vrednost laboratoriskih određivanja, Univerzitet u Beogradu. Beograd

- Lujan M, Paez A, Llanes L, et al. (2001). Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer?. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 4:146
- Merill RM, Potosky AL, Feuer EJ (1996). Changing trends in U.S. prostate cancer incidence rates. *J. Nat. Cancer Inst* 88:1683-1685
- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, et al (1996). Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Eng J Med* 335:304-310
- Morgentaler A, Bruning CO, DeWolf WC (1996). Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 276:1904
- Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, et al. (2003). Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Eng J Med* 349:335
- Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, et al. (2004). Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: Value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol* 171:22-45
- Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, et al. (2004). Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 63:316
- Rietbergen JB, Kruger AE, Hoedemaeker RF, et al. (1998). Repeat screening for prostate cancer after 1-year followup in 984 biopsied men: Clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol* 160:21-21
- Ристовски С. (1999). Вредноста на ПСА во рана дијагноза, определување на стадиумот и следење на карциномот на простата, докторска дисертација, Медицински факултет, Скопје
- Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. (2002). ARIA3001 ARIA3002 and ARIA3003 Study Investigators: Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 60:434
- Schroder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al (1998). Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Ins.* 90:1817

- Shock NW, Greulich RC, Andres R, et al. (1984). Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging, Government Printing Office, NIH publication no. 84-2450
- Smith DS, Bullock AD, Datalona WJ (1996) Racial differences in a prostate cancer screening study. J Urol 156:1366-1369.
- Спироски М., Трајков Д., Петличковски А., Арсов Т., Стрезова А.(1999). *Практикум за хумана генетика 1*, Институт за имунобиологија и хумана генетика, Медицински факултет, Скопје.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. (1987) Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Eng J Med 317:909-916
- Stanford JL, Wicklund KG, (1999). Blumenstein BA and Brawer MK Trends in cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ 121, 1-806.
- Stenner J, Holthaus K, Mackenzie SH, Crawford ED (1998). The effect of ejaculation on prostate-specific antigen in a prostate cancer-screening population. Urology 51:455
- Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, et al. (1996). Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. Urology 47:511
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. N Eng J Med 350:22-39
- Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, et al. (1995). The influence of prostate size on cancer detection. Urology 46:831-836
- Van Der Crujisen-Koeter IW, Wildhagen MF, De Koning HJ, Schroder FH (2001). The value of current diagnostic tests in prostate cancer screening. BJU Int. 88:458
- Vieira JGH, Nishida SK, Pereira AB, et al. (1994). Serum levels of prostate-specific antigen in normal boys throughout puberty. J Clin Endocrinol Metab 78:1185-1187
- Vis AN, Kranse R, Roobol M, et al. (2002). Serendipity in detecting disease in low prostate-specific antigen ranges. BJU Int 89:384
- Walsh PC, Partin AW (1997). *Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma*. 80:1871-1874
- Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al (1981). Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. Prostate 2:89-96

Wasserman NF (2006). Benign prostatic hyperplasia: a review and ultrasound classification. Radio Clin North Am. 44, 689 – 710.

[www.cancer.com.mk](http://www.cancer.com.mk)

Yavascaoglu I, Savci V, Oktay B, et al. (1998). The effects of ejaculation on serum prostate-specific antigen (PSA). Int Urol Nephrol. 30:53

Young CY, Montgomery BT, Andrews PE, et al. (1991). Hormonal regulation of prostate-specific antigen messenger RNA in human prostatic adenocarcinoma cell line LNCaP. Cancer Res. 51:3748-3752

Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA, et al. (1992). Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. J Urol 147:810-814